

Lezione di Endocrinologia del 27/2/2014 (1)

Sbobinatore: Brocoli Giacomo. Revisore: Lonardi Fabio.

Argomento: Introduzione, ipoglicemie.

Professore: .

ENDOCRINOLOGIA 27 02 13

Professor Bonora

Sbobinatore: Brocoli Giacomo

Revisore Lonardi Fabio

Esame di patologia sistematica 2

[lunga introduzione su come NON fare l'esame e su errori comuni commessi dagli studenti]

Il libro consigliato è l'Harrison, importante NON studiare sul Rugarli (almeno la parte di endocrinologia).

Il carburante del corpo umano è di 3 tipi:

- 1) glucosio
- 2) acidi grassi liberi
- 3) aminoacidi

Il fegato produce zucchero che viene usato dagli altri tessuti 24 ore su 24 anche quando non serve. Anche quando entra glucosio con i carboidrati alimentari la produzione da parte del fegato non si spegne.

Il muscolo produce zucchero ma lo usa in loco.

Esiste un organo che funziona solo a glucosio ed è il cervello.

Quando non è presente glucosio il carburante sono gli acidi grassi liberi derivati dai trigliceridi del tessuto adiposo.

Se non c'è altro carburante disponibile si ricorre alla proteolisi.

Il glucosio ha delle variazioni nel corso della giornata in funzione degli alimenti introdotti con la dieta: mangiando 3 volte al giorno si hanno delle variazioni della glicemia . Valore normale della

glicemia 80-90 mg/dl o 4-5 mmol/l. Anche gli zuccheri introdotti con le bevande contano. Esiste un pool extracellulare di glucosio a cui attingono i tessuti che viene rifornito dal glucosio degli alimenti e da quello prodotto per $\frac{3}{4}$ dal fegato e per $\frac{1}{4}$ dal rene (da tenere presente perché spesso viene sottovalutato).

Gli organi del corpo umano si dividono in:

-consumatori fissi di glucosio: SNC ,GR

-consumatori variabili di glucosio: muscolo, tessuto adiposo

-assorbenti o riassorbenti di glucosio: intestino, rene

-che regolano la glicemia: fegato, pancreas, SNC che regola i due precedenti.

Dopo il pasto i carboidrati alimentari entrano, il glucosio passa nel sangue una parte va nel muscolo e una parte minore va nel tessuto adiposo una parte va nel fegato dove si depositerà sotto forma di glicogeno e una parte va nel SNC. L'insulina prodotta dal pancreas regola l'ingresso del glucosio nel muscolo nel tessuto adiposo e nel fegato, ma non regola l'ingresso nel SNC. L'insulina legandosi al proprio recettore attiva il signalling che porta alla esposizione in membrana dei trasportatori per il glucosio.

In fase post-prandiale l'utilizzazione del glucosio è prevalentemente splancnica (30% fegato) e muscolare.

Se invece siamo nella condizione di digiuno, non ci sono carboidrati che arrivano dall'esterno, la quantità di glucosio che va al muscolo e al tessuto adiposo si riduce tantissimo perché dobbiamo risparmiare glucosio per il SNC che è un consumatore fisso e il fegato non prende ma libera glucosio. Il pancreas non produce insulina (cellule beta), ma glucagone (cellule alfa) che agisce sul fegato aumentando la glicogenolisi e la gluconeogenesi.

La produzione epatica di glucosio a digiuno è data per l'80% dalla glicogenolisi e per il 20% da gluconeogenesi a partire da tre substrati :il lattato, gli aminoacidi (alanina) e il glicerolo. Se state a digiuno vi mangiate tutto il grasso e il muscolo per mantenere vivo il cervello .L'utilizzazione del glucosio a digiuno è fatta per il 40% dal SNC. Ogni minuto vengono prodotti circa 2 mg/Kg peso corporeo e di questo 1 mg /min va al SNC(ogni giorno 1440 mg). Tutto questo è in equilibrio meraviglioso per impedire iper e ipoglicemia. Il sistema è sbilanciato a favore della protezione dell'ipoglicemia .Da un lato c'è la sola insulina e dall'altro una serie ridondante di ormoni fra cui il glucagone, catecolamine , cortisolo, GH, prolattina .Una persona senza pancreas tolto per tumore non va in ipoglicemia e così pure il pz. con insufficienza surrenalica va in ipoglicemia, ma non fatale.

Le alternative al glucosio sono i corpi chetonici e il lattato, ma il SNC non riesce a sopperire più di tanto ne velocemente.

IPOGLICEMIA

Il neonato ha una glicemia bassa e la tollera abbastanza bene e si considera ipoglicemia un valore minore di 25 mg/dl un valore che l'adulto non potrebbe tollerare e avrebbe convulsioni.

Nelle altre età classicamente si riteneva un valore minore di 55 mg/dl ora si considera inferiore a 70 mg/dl.

Classificazione delle ipoglicemie:

1 in base alla clinica

A DIGIUNO :

-legate a farmaci

-legate a malattie

-legate a deficit ormoni controinsulari

-legate a tumori non beta cellulari

-iperinsulinismo endogeno

-difetti enzimatici congeniti

POSTPRANDIALI O REATTIVE

-patologie tubo digerente, spesso di origine iatrogena (resezione gastrica , bendaggio gastrico, bypass gastro intestinale con alterazione secrezione ormoni asse entero-insulare)

-idiopatiche, legate ad alterazione asse entero-insulare

-obesità, prediabete

-difetti enzimatici

2 in base all'eziologia

SPONTANEE

INDOTTE DA FARMACI

3 in base alla patogenesi

ALTERATA REGOLAZIONE

Da aumentata insulina o da diminuzione degli enzimi controinsulari

DIFETTI ENZIMATICI

Primitivi ad esempio la glicogenolisi o secondari ad esempio in un danno d'organo come nell'epatopatia alcolica

MANCANZA DI SUBSTRATI NEOGLUCOGENETICI

Da alterata mobilizzazione o da ridotta utilizzazione.

4 in base alla cinetica del glucosio

Da aumento dell'utilizzazione, da diminuzione della produzione epatica in corso di epatopatie o forme miste come nell'aumento di insulina per insulinoma.

Epidemiologia delle ipoglicemie

Le ipoglicemie sono una patologia frequente in ospedale perché 1 paziente ogni 5 ricoverati ha il diabete ed è trattato con farmaci ipoglicemizzanti, molti pazienti hanno deficit d'organo ad esempio nefropatici cronici, molti pazienti hanno deficit nutrizionali. Un ruolo molto importante è la patologia iatrogena.

Sintomi dell'ipoglicemia

Un paziente in ipoglicemia ha 2 set di disturbi:

1 legato all'attivazione del sistema nervoso simpatico con liberazione di catecolamine da cui deriva

-cardiopalmo

-sudorazione

-ansia

-fame

-tremori da stimolo della muscolatura scheletrica

2 legato alla neuroglicopenia da cui derivano

-astenia

-cefalea

-torpore mentale (sentirsi confuso)

-confusione

-convulsioni

-perdita di coscienza

Una malattia che genera un'ipoglicemia così importante da portare a morte non c'è dunque deve esserci quasi sicuramente un contributo iatrogeno

Rapporto tra entità dell'ipoglicemia e sintomi

A 75 mg/dl alterazione ai test psicometrici

Sotto i 70 mg/dl nell'ordine :

inizio controregolazione

sintomi da attivazione adrenergica

sintomi da neuroglicopenia

letargia

convulsioni

coma

danni cerebrali permanenti

morte.

Bambini diabetici trattati con insulina che hanno episodi di ipoglicemia sviluppano alterazioni cognitive permanenti

Per avere ipoglicemia deve essere soddisfatta la triade di Whipple:

1 sintomi e segni di ipoglicemia

2 riscontro biochimico di ipoglicemia

3 reversibilità dei sintomi dopo infusione di glucosio

I disturbi dipendono anche da:

-livello dell'ipoglicemia

-rapidità della caduta di glicemia (disturbi anche se non viene oltrepassata la soglia)

-entità della caduta di glicemia

-età (paziente anziano più vulnerabile)

-comorbidità

Condizioni che possono essere confuse con ipoglicemia:

-Isteria

-Nevrosi

-Ansia

Caso clinico: signora a cui era stata tolta una parte della tiroide e una paratiroide vari accesi al pronto soccorso considerata ansiosa in realtà era l'ipocalcemia.

-sindrome vaso-vagale

-aritmia

-angina pectoris

-intossicazioni

-tumori cerebrali

-epilessia

Va poi considerata l'ipoglicemia asintomatica che si verifica se voi state lungamente a digiuno oppure fate uno sforzo fisico intenso oppure in gravidanza per emodiluizione e per alterazione dello stato ormonale

Le pseudo-ipoglicemie sono ipoglicemie non della persona ma della "provetta" se la provetta non viene portata in laboratorio velocemente il glucosio viene consumato dai globuli rossi e dai globuli bianchi. Se c'è una situazione di leucemia o policitemia il glucosio viene consumato ancora di più.

Le ipoglicemie a digiuno possono essere divise in:

con iperinsulinemia

senza iperinsulinemia

Ipoglicemia post prandiale

Occorre che la triade di Whipple sia soddisfatta e che compaia nelle 2, 3, 4 ore dopo l'assunzione di un pasto in una persona che a digiuno non ha mai glicemia bassa. Di notte il paziente non ha mai problemi.

Se sospettata occorre misurare ripetutamente con il glucometro oppure si può mettere un monitor della glicemia che pesca con una cannula nel liquido interstiziale anche per una settimana oppure si può tentare di ricreare una situazione simile con un OGTT cioè un carico orale di glucosio che serve solitamente a fare diagnosi di diabete ma in questo caso il monitoraggio deve proseguire per 5-6 ore. Quest'ultimo non è standardizzato, ma è il più usato.

L'ipoglicemia postprandiale può essere precoce se compare entro 2-3 ore dall'inizio del pasto o tardiva se compare dopo 2-3 ore dall'inizio del pasto. Le precoci sono causate da un accelerato svuotamento gastrico oppure sono idiopatiche. Le tardive sono dovute a una esagerata secrezione insulinica oppure sono idiopatiche.

L'ipoglicemia reattiva dell'adulto può essere:

idiopatica

collegata a patologie del tubo digerente (diagnosi di esclusione dopo gastroscopia)

collegata a obesità o pre-diabete

asse entero-insulare

Le cellule insulari sono controllate :

1 dai substrati intestinali

2 dal sistema neuro-vegetativo

3 da ormoni intestinali GIP GLP1 (sono responsabili dell'effetto incretinico)

Effetto incretinico:

se si fanno 50 g di glucosio per bocca la glicemia sale e poi scende e anche il livello di insulina sale e poi scende.

se si danno le stesse quantità endovena in modo che la glicemia sia la stessa si nota che la secrezione insulinica è minore. Tutto questo è dato dall'azione del GIP e del GLP1 sulle beta e sulle alfa cellule.

Dietro le ipoglicemie reattive idiopatiche forse c'è un'alterazione di questo sistema. Quest'ipotesi non è ancora consolidata, ma sembra ragionevole.

L'ipoglicemia reattiva succede solo quando il glucosio viene somministrato per bocca mai quando viene somministrato endovena.

La distribuzione dei valori glicemici dopo OGTT comprende anche persone sane con meno di 70 o meno di 55. Di questi una parte non aveva neanche disturbi a conferma che esistono anche forme asintomatiche

Commento ai grafici

Nelle idiopatiche la glicemia dopo la terza ora scende troppo e il picco insulinemico è ritardato

Nelle patologie del tubo digerente c'è un grande rialzo della glicemia iniziale e poi valori bassi già intorno a 90 minuti e un grande quantitativo di insulina in circolo nelle prime 2 ore

Nell'obeso e nel pre-diabete le glicemie salgono tanto per poi calare tardivamente e anche l'insulina ha una risposta ritardata.

Ipoglicemia a digiuno senza iperinsulinemia

È presente in caso di:

- epatopatie
- ridotto apporto al fegato di precursori
- difetti enzimatici
- abuso di bevande alcoliche perché l'alcol ha un'azione inibente sulla neoglucogenesi
- tumori che non insulina secernenti tra cui sarcomi, epatomi, carcinomi surrenalici, carcinomi gastrointestinali, linfomi

Questi tumori hanno elevato turnover e consumano glucosio dal circolo oppure producono delle sostanze insulina simili oppure producono delle sostanze che inibiscono la glicogenolisi o la gluconeogenesi.

Ipoglicemia da alcol:

- inibisce la gluconeogenesi epatica
- non è collegata ai livelli alcolemici cioè ci sono delle persone più predisposte di altre a parità di livelli di alcol
- si manifesta se le scorte di glicogeno sono finite cioè se la persona è stata a digiuno diverse ore. La diagnosi differenziale fra ipoglicemia e coma etilico è difficile.
- è prevenuta se si ingerisce una grande quantità di cibo
- è necessaria la somministrazione di glucosio non del glucagone

ipoglicemie da farmaci o tossici

- insulina o analoghi
- sulfaniluree agiscono su recettori pancreatici e stimolano la produzione di insulina
- alcol

Le interazioni tra i farmaci sono molto difficili da conoscere.

Nel diabete insulino trattato le ipoglicemie sono frequenti e spesso anche gravi. Se un diabetico si somministra l'insulina e non mangia oppure sbaglia la dose di insulina va in ipoglicemia. Il fenomeno è tanto più frequente quanto più si vuole tenere la glicemia vicina la normale. Esistono poi pazienti che si iniettano di proposito più insulina del dovuto per attirare l'attenzione.

Nei diabetici di tipo 1 accadono 1-3 episodi di ipoglicemia per paziente all'anno.

Nel diabete di tipo 2 insulino trattato 0,2-0,7 episodi per paziente all'anno.

Lezione di Endocrinologia del 6/3/2014 (1)

Sbobinatore: **Bixio Riccardo**. *Revisore:* **Marchi Anna**.

Argomento: **Ipoglicemia (continuazione lezione precedente), Iperinsulinismo endogeno, Obesità .**

Professore: .

Sbobinatore Riccardo Bixio

Revisore Anna Marchi

ENDOCRINOLOGIA

6 Marzo 2014

Prof. Bonora

IPOGLICEMIA (*continuazione della lezione precedente*)

Questa immagine (*l'ultima slide mostrata durante la precedente lezione*) richiama quanto frequentemente le persone trattate per il diabete siano colpite da ipoglicemie.

Le persone che hanno il diabete sono trattate principalmente in tre modi, tre modi e mezzo:

- solo dieta (solo nel diabete di tipo 2)
- pastiglie (solo nel diabete di tipo 2)
- insulina (un po' di diabetici di tipo 2 prendono l'insulina e tutti i diabetici di tipo 1 prendono l'insulina, altrimenti non potrebbero vivere).

L'obiettivo del controllo delle glicemie (obiettivo perseguito da diversi anni, da quando si è dimostrato che tanto più sono vicine alla normalità, tanto minori sono le complicanze croniche) e del parametro che riassume il loro andamento, che si chiama Emoglobina Glicata (Hb_{A1C}), è molto ambizioso. Infatti tanto più un paziente diabetico trattato ha valori di glicemia mantenuti vicini ai valori normali, tanto più è probabile che la sua glicemia scenda troppo: in seguito a terapia con ipoglicemizzanti orali e soprattutto con l'insulina ciò accade spesso, tant'è vero che un paziente con diabete di tipo 1 ha normalmente da 1 episodio a 3 per anno di ipoglicemia severa (cioè un episodio in cui il paziente ha bisogno di un'altra persona per riprendere coscienza, a volte con l'intervento del 118 o il trasporto al pronto soccorso), ma che diventano 3 episodi o più l'anno se il paziente è sottoposto a trattamento intensivo. (*Paragrafo rielaborato*).

Nel caso del diabete di tipo 2 insulino-trattato, il fenomeno è meno frequente, però, considerato l'enorme numero di pazienti diabetici in Italia – circa 4 milioni quelli con malattia nota – e considerando che circa il 30% è curato con l'insulina o con pastiglie che possono dare ipoglicemia, il numero assoluto di episodi di ipoglicemia è molto maggiore nel diabete di tipo 2 che nel diabete di tipo 1. Meno frequente in senso relativo, ma molti più pazienti col diabete di tipo 2.

E' quindi essenziale saper riconoscere un episodio di ipoglicemia, anche perché il mancato riconoscimento di un'ipoglicemia, può fare incorrere in un grave problema medico legale.

I **classici disturbi** che la persona lamenta durante un episodio ipoglicemico sono:

- per attivazione del sistema adrenergico: **tremori, sudore, batticuore**
- per alterazioni che si sviluppano con deficit cognitivo, cioè alterazioni del sistema nervoso centrale: **confusione, sensazione di intorpidimento, sonno e perdita di coscienza.**

Alcune persone soprattutto col diabete di tipo 1, dopo anni di malattia, possono avere ipoglicemie non avvertite, cioè non hanno i disturbi di allarme e scivolano verso glicemie molto basse – quelle che mandano in sofferenza il sistema nervoso centrale – senza averne la percezione.

Le asintomatiche sono il 25% degli episodi ipoglicemici: soprattutto i pazienti che hanno spesso bassi valori di glicemia, si adattano ad averli bassi e quando il valore della glicemia scende ulteriormente, loro non se ne accorgono. Nei diabetici di lunga durata il fenomeno può arrivare anche al 50%. In genere le ipoglicemie asintomatiche non sono ipoglicemie severe (valori di glicemia di 55-60 mg/dL)

Quindi se vediamo nei diari dei pazienti una serie di glicemie basse, dobbiamo chiedere al paziente se avesse disturbi quando ha misurato questi valori; il paziente spesso risponde di no, di non aver avuto alcun sintomo. Questo è un aspetto negativo in quanto crea le premesse perché le glicemie arrivino a valori ancora più bassi e questo dà dei problemi importanti e si rischia che quella persona svenga o vada fuori strada se sta guidando la macchina o cada dal ponteggio se fa il muratore...

L' ipoglicemia asintomatica si chiama Unawareness (cioè “non consapevolezza di”, con sintomi di allarme non percepiti) e sembra sia legata alla riduzione degli ormoni contro insulari: ciò fa sì che l'ipoglicemia diventi ancora più severa, ed è prodromica ad un danno importante a livello del SNC. Questi soggetti hanno una minore secrezione di glucagone e di epinefrina quando vanno in ipoglicemia: questo è il motivo per cui fanno più fatica a recuperare ed ecco perché, essendo deficitaria la risposta adrenergica, non sentono il batticuore, non hanno sudorazione, non hanno tremori, mancano i sintomi classici.

Non solo i pazienti trattati con insulina possono andare in ipoglicemia: il 50% di persone in questo paese (tutti i diabetici di tipo 2) sono ancora trattati con le **Sulfaniluree**, farmaci che si legano ad uno specifico recettore (SUR1) sulle cellule β del pancreas inducendole a rilasciare insulina. E' un meccanismo d'azione non particolarmente "intelligente". D'altro canto neanche dalle iniezioni di insulina ci possiamo aspettare un meccanismo d'azione particolarmente intelligente: noi facciamo una stima di quanta insulina diamo ipotizzando che quella persona mangi in un certo modo, si muova in un certo modo e quindi consumi quella certa quantità di calorie e che l'iniezione abbia un assorbimento dell'insulina regolare in quella sede sottocutanea (cioè un assorbimento uguale da un giorno all'altro), per cui non c'è niente di "intelligente" nel modo in cui facciamo la terapia insulinica, ma è l'unico modo in cui la possiamo fare.

La sulfanilurea quindi non agisce in maniera intelligente, perché spesso fa rilasciare insulina quando non serve, ad esempio tra un pasto e l'altro; ci sono sulfaniluree che hanno durate d'azione particolarmente lunghe (di 24 ore), ed ecco perché diabetici di tipo 2, trattati con sulfaniluree, hanno episodi anche importanti di ipoglicemia: il 20% delle persone trattate ha almeno un'ipoglicemia in sei mesi, per cui quasi la metà dei diabetici di tipo 2 in trattamento con le sulfaniluree avrà un fenomeno di ipoglicemia importante all'anno.

La glicemia viene monitorata con degli strumenti della dimensione di un cellulare e con delle strisce reattive su cui avviene una reazione enzimatica, che porta ad un cambiamento di potenziale: questa genera una piccola variabilità elettrica, che permette di trasformare la concentrazione di glucosio in una corrente elettrica che viene convertita in un numero che compare su questo apparecchio e che ci dice com'è la glicemia nel sangue intero capillare. Questo valore rilevato non è uguale a quello misurato attraverso un prelievo di sangue venoso (ove la parte corpuscolata viene separata dal plasma) analizzato in laboratorio, anche se oggi molti apparecchi hanno degli algoritmi di aggiustamento che fanno sì che quel valore del sangue capillare assomigli molto a quello nel plasma. Quindi si fa un buchino nel dito, si preleva una goccia di sangue e si appoggia la striscia, e la macchinetta ci rivela il valore. E' una misurazione che può essere ripetuta più volte nella giornata per monitorare l'andamento della glicemia.

Chi fa terapia insulinica per il diabete di tipo 1, tipicamente fa la terapia con tre iniezioni sottocutanee di insulina rapida e un'iniezione di insulina lenta, che dura 24 ore e dà il livello basale, e deve misurare la glicemia prima di farsi ogni iniezione di insulina, perciò quattro volte al giorno. Oltre a queste quattro, può misurare la glicemia dopo il pasto per capire di quanto si alzi il livello di zuccheri nel sangue.

Chi fa una terapia per il diabete di tipo 2, ovvero è trattato con farmaci che hanno meno probabilità di mandare la persona in ipoglicemia, fa molte meno misurazioni, perché deve avere solo un controllo più generale delle proprie glicemie.

La regione Veneto recentemente ha stabilito che chi non usa farmaci che mandino in ipoglicemia, in un anno può misurare la glicemia a carico della regione solo 100 volte; chi fa terapie con sulfaniluree che possono mandare in ipoglicemia, ha strisce rimborsate solo per 200 misurazioni in un anno; chi fa insulina basale, cioè una volta al giorno e non fa insulina ai pasti, per cui non ci si aspettano grosse variazioni, ha diritto ad avere 400 strisce in un anno; chi, invece, fa insulina quattro volte al giorno o più, ha diritto ad avere 1600 o anche più strisce l'anno. Questo perché si è voluto trasmettere il messaggio che un paziente diabetico non deve misurarsi la glicemia se non ce n'è il motivo.

Questi apparecchietti possono calcolare la glicemia media, la glicemia media prima dei pasti, dopo i pasti, i coefficienti di variazione. Alcuni danno la possibilità di calcolare, selezionando da una lista

di alimenti quelli che il paziente intende mangiare, quanti carboidrati il paziente sta per assumere e di quanto salirà la glicemia dopo il pasto, cosicché il paziente possa calcolare la dose di insulina da iniettare (*Frase rielaborata*).

Ora esistono anche dei monitor della glicemia: un'agocannula di plastica che va sottocute e misura continuamente dal liquido interstiziale la concentrazione di glucosio, manda via Bluetooth le informazioni ad un apparecchio, il quale le registra e che possono poi essere scaricate su di un computer per vedere le variazioni della glicemia.

Questo (*mostra una slide*) è il tipico monitoraggio glicemico di una persona con diabete di tipo 1, ogni colore è un giorno diverso: si vede che, se 100 mg/dL è il valore normale e 200 mg/dL il valore patologico, con la stessa insulina, pur mangiando allo stesso modo e facendo la stessa attività fisica, il paziente un giorno ha un valore di glicemia di 80 mg/dL e un altro di 120 mg/dL. Quando i pazienti sono così, è difficile impostare la terapia. Questo apparecchio serve, ad esempio, ad evidenziare le ipoglicemie: immaginando che la linea rossa (65 mg/dL) sia stata considerata la soglia sotto la quale si vorrebbe che la glicemia non scendesse, si può vedere se una persona è stata lungamente sotto i 60, tipicamente di notte, per lunghe ore, o solo poche volte.

E' importante capire se ci sono ipoglicemie, perché vanno evitate.

Quello che un paziente deve sapere, in particolare un diabetico, è come affrontare il problema dell'ipoglicemia. È intuitivo che uno dica: "Mangio e risolvo il problema", ma il problema è che una persona con il diabete se mangia in modo incontrollato, recupererà dall'ipoglicemia, ma poi avremo il problema di correggere l'iperglicemia.

C'è una regola, e la persona diabetica dovrebbe avere sempre con sé una specie di tesserino che la riporti, che dice: "Sono diabetico: se mi comporto in maniera strana, dammi 15 g di zucchero, in qualsiasi forma; se sono incosciente, chiama l'ambulanza o uno dei seguenti numeri. Però dammi dei carboidrati."

È la **regola del Quindici**:

15 grammi di zucchero, sotto forma di:

- 2 caramelle fondenti
- 3 caramelle dure
- 3 zollette di zucchero
- miele
- marmellata
- succo di frutta
- Coca-Cola®
- spremuta.

Dopo **15 minuti** date da mangiare a questa persona, che nel frattempo magari si è ripresa dallo stato di incoscienza ed è in grado di masticare (in modo tale che non ci siano poi problemi di deglutizione), 50 g di carboidrati complessi (un panino, un pacchetto di cracker, un frutto). Se la ipoglicemia era importate, la persona deve fare una misurazione della glicemia dopo mezz'ora circa per vedere se ha recuperato.

Quando si usano sulfaniluree, si va in ipoglicemia perché

- se ne danno troppe,
- il paziente prende il farmaco e non mangia,
- il paziente ha malattie croniche che predispongono a ... (*non si capisce*), soprattutto a carico degli organi che producono il glucosio, cioè fegato e rene.

Tra l'altro, quando ci sono epatopatie e nefropatie, il catabolismo di questi farmaci è alterato, per cui la quantità attiva di questi farmaci rimane più a lungo nel sangue e può esplicare il suo effetto ipoglicemizzante più a lungo, anche quando non è desiderato. Per cui, in presenza di queste patologie croniche, che alterano la farmacodinamica di questi farmaci, essi non andrebbero somministrati, o andrebbero somministrati a dosaggi inferiori.

Ci sono interazioni con i farmaci: le sulfaniluree si legano alle proteine, così come si legano alle proteine altri farmaci; per competizione di legame, un secondo farmaco assunto dal paziente può scalzare la sulfanilurea dal suo legame con le proteine, aumentando la quota di sulfanilurea biologicamente attiva, e questo può causare ipoglicemia.

Potrebbe succedere anche il contrario: se un paziente sta assumendo un dicumarolico (anticoagulante) e assume successivamente una sulfanilurea, questa spiazza il dicumarolico dal suo legame con le proteine aumentandone l'attività anticoagulante.

Il messaggio è: stiamo attenti a quello che somministriamo ai pazienti, perché esistono delle controindicazioni dei farmaci, si deve usare cautela nelle dosi e per le interazioni importanti tra farmaci, che ci devono far aggiustare la dose somministrata in funzione degli altri farmaci che il paziente assume. Bisogna considerare tutte queste caratteristiche quando prescriviamo i farmaci, dato che normalmente i diabetici, spesso anziani, assumono più farmaci al giorno e questi hanno delle interazioni.

L'ipoglicemia fattizia è un fenomeno che si osserva nel diabetico, ma anche nel non diabetico: il paziente cerca di richiamare l'attenzione su se stesso, perché ha un disagio psicologico, mandandosi in maniera fraudolenta in ipoglicemia, con pastiglie o insulina. Se si fa il dosaggio, si trova che l'insulina è alta, ma il C peptide è basso.

Il C peptide deriva dal precursore dell'insulina, che si chiama pre-insulina, il quale viene clivato in due punti dando una molecola di insulina e un molecola di C peptide. Tutti e due vengono rilasciati dal pancreas in quantità equimolare, una mole di insulina ed una mole di C peptide.

Il C peptide si misura a volte nel diabete insulino-trattato di tipo 1, in cui non ha senso misurare l'insulina (perché è quella che il paziente introduce tramite l'iniezione), per capire se le sue β cellule producono ancora qualcosa. L'insulina che si misura è quella che il paziente si inietta, il C peptide che si misura è, invece, prodotto dalle cellule β del pancreas. Soprattutto nei primi anni di malattia le cellule β producono ancora insulina e la misurazione del C peptide può essere utile per indirizzare le scelte cliniche.

Può essere di interesse misurare il C peptide nel diabete di tipo 2 dopo tanti anni di malattia, se si ha il dubbio che il paziente sia così carente di funzione β cellulare da dover fare un trattamento con l'insulina.

Un'altra situazione, più rara, si ha quando si deve misurare un'eventuale dissociazione tra produzione di C peptide e di insulina, con C peptide basso ed insulina alta, in un caso che rientra nell'ipoglicemia fattizia. Poiché esiste un feedback tra insulina e C peptide, se l'insulina è alta e il

C peptide basso o è un diabete di tipo 1 o di tipo 2 in trattamento con insulina, col C peptide basso perché ormai la sua cellula β è in failure, oppure il paziente si inietta insulina in maniera fittizia.

Questo tipo di pazienti sono, di solito, medici, infermieri, studenti di medicina o infermieristica, farmacisti, persone nell'ambito medico che sanno come muoversi e hanno accesso a farmaci ipoglicemizzanti come insulina o sulfanilurea. Ovviamente se usassero la sulfanilurea noi non vedremmo la dissociazione col C peptide, dato che essa stimola l'attività secernente delle cellule β , e quindi avremmo C peptide ed insulina entrambi alti.

IPERINSULINISMO ENDOGENO

Endogeno vuol dire che viene da dentro.

Cause:

- le **sulfaniluree** tipicamente causano un iperinsulinismo endogeno;
- per un eccesso di produzione di insulina da parte di aggregati di cellule β , in un contesto di un tumore che si chiama **Insulinoma**, un tumore che produce insulina;
- per **anticorpi contro i recettori dell'insulina** che fanno sì che rimanga più insulina in circolo (causa rarissima);
- per **anticorpi contro l'insulina**, che fanno sì che l'insulina sia legata in circolo a queste immunoglobuline, così viene degradata di meno; ad un certo punto insulina-Ig si slegano e generano la loro azione. Questo meccanismo era tipico dei vecchi diabetici di tipo 1, trattati con i vecchi tipi di insuline che generavano anticorpi contro l'insulina (causa rarissima).
- per **insulina ectopica** (probabilmente solo teorica);
- per **anticorpi stimolanti la β cellula** (probabilmente solo teorica).

La maggior parte dell' Iperinsulinismo Endogeno è causato da sulfaniluree o da un insulinoma.

L'**Insulinoma** è un tumore, generalmente nel pancreas, non rarissimo (incidenza di un caso ogni 250.000 abitanti ogni anno, quindi la città di Verona, che ha circa 250.000 abitanti, "genera" un insulinoma ogni anno).

Nel 99% dei casi è nel pancreas, ma nell'1% dei casi è extrapancreatico, e siccome solitamente non sono tumori grossi, quando è extrapancreatico è di difficile localizzazione.

E' benigno nel 90% dei casi, ma è maligno nel restante 10% dei casi (a Verona la casistica è maggiore perché è centro di riferimento per la cura delle neoplasie endocrine pancreatiche).

In un certo numero di casi non è singolo, ma ce n'è più di uno situato a livello del pancreas, o c'è un quadro di iperplasia o di microadenomatosi (a livello delle isole del Langerhans).

Può essere inserito nel contesto di una sindrome clinica che si chiama **MEN1**, acronimo di Multiple Endocrine Neoplasia, neoplasie endocrine in più sedi contemporaneamente (non lo stessa neoplasia in più sedi): c'è un'insulinoma, (o un tumore pancreatico endocrino secernente (un gastrinoma, o un

vipoma o un somatostatinoma o un glucagonoma)), più un problema delle Paratiroidi, più un'adenoma dell'Ipofisi, che può essere non funzionante o funzionante, più spesso è un prolattinoma. Perciò in caso di insulinoma si deve pensare a questa sindrome e fare una misurazione di paratormone, specialmente se c'è una calcemia aumentata, e fare un dosaggio di ormoni ipofisari, soprattutto se è una donna (sono tipiche, quando c'è un prolattinoma, la fuoriuscita di goccioline biancastre lattescenti dal capezzolo o mestruazioni irregolari o scomparse).

La diagnosi di insulinoma: se si ha il sospetto di insulinoma, perché il paziente ha episodi di ipoglicemie, con i sintomi classici detti precedentemente, ed ha avuto la risoluzione del problema introducendo carboidrati (**triade di Whipple**), dobbiamo chiderci:

- il paziente fa l'insulina/è diabetico?
- prende pastiglie di ipoglicemizzanti orali?
- ha danno d'organo?
- ha enzimopatie (tipo l'aglicogenosi)
- è in terapia con farmaci che possono determinare ipoglicemia?

Se la risposta è no a tutto, viene il dubbio che il paziente abbia un insulinoma. Per fare diagnosi, non basta misurare l'insulina una volta, non è informativo, perché, come tutti i tumori, l'insulinoma secerne quando vuole e si potrebbe non trovare valori alterati o poco.

Perciò bisogna manipolare il sistema: si fa un test di soppressione: quello che ha la maggiore sensibilità e specificità è il **test del digiuno**: il soggetto deve stare 72 ore a digiuno e perciò deve essere ospedalizzato, perché, essendoci il sospetto di insulinoma, se il paziente va in ipoglicemia durante un digiuno prolungato, può andare in ipoglicemia severa, e perciò dev'essere in ambiente protetto. Se compare un'ipoglicemia sintomatica importante, il test deve essere sospeso. Ogni 4-6 ore devono essere valutati, tramite prelievo, i valori di glucosio ed insulina e, per poter fare una diagnosi, il tumore deve secernere insulina, in un qualche momento durante le 72 ore, in modo tale da poter misurare una glicemia diminuita e l'insulina aumentata.

Una volta che abbiamo una glicemia particolarmente bassa (<45mg/dl) con insulinemia normale (in un soggetto a digiuno dovrebbe essere quasi azzerata) o aumentata (> 10 µg/dl) la vostra diagnosi è quasi una certezza..

Il **test dell'insulina endovena** è poco diffuso, in pratica si usa sempre il test del digiuno. In pratica si somministra endovena insulina e si misura il C peptide, che dovrebbe essere soppresso dall'insulina esogena. Non è, però, un test ben standardizzato e non si sa di quanto si dovrebbe abbassare il C peptide. Resta fermo il fatto che se il livello di C-peptide non varia con la somministrazione di insulina, probabilmente c'è un insulinoma, che non risponde all'insulina esogena e continua a produrre C peptide ed insulina. I tumori in generale rispondono poco a stimoli e soppressioni.

Durante il test del digiuno, (*in assenza di insulinoma NdR*) nell'uomo si ha discesa della glicemia, nella donna, che normalmente ha una glicemia più bassa, l'ipoglicemia può scendere sotto valori patologici. In entrambi l'insulina scende a livelli che a volte diventano indosabili. Il glucagone invece aumenta. Se si misurassero epinefrina, cortisolo, GH, gli ormoni della controregolazione, risulterebbero aumentati nel tentativo di alzare la glicemia.

In presenza di insulinoma, invece, l'insulinemia non scende nello stesso modo e ogni tanto il tumore secerne insulina e durante questi episodi, il paziente manifesta i segni dell'ipoglicemia. Un

campione prelevato in questi momenti mostrerebbe insulina aumentata con glicemia bassa portando a diagnosi (sospetto molto forte se glicemia < di 45 e insulinemia sopra 5-10 µg/dl)

Una volta fatta la diagnosi, l'insulinoma deve essere localizzato, perché la terapia dell'insulinoma è chirurgica, e localizzarlo non è facile, perché sono piccoli. Si procede, quindi, con l'usuale batteria ecografica, di imaging in sequenza. Si parte dall'**ecografia**: la migliore è la **trans esofagea** che porta la sonda vicino al pancreas. Sono, però, spesso tumori più piccoli di un cm, per cui si usa la **TAC** e la **Risonanza Magnetica** e, se non si riesce ad individuare ancora, si può eseguire una **scintigrafia**, una metodica basata sull'uso di radioisotopi, che si localizzano là dove ci sono cellule, in questo caso, che esprimono i recettori per la somatostatina. Il tracciante usato è qualcosa di legato alla somatostatina, perché le cellule β esprimono i recettori per la somatostatina e l'insulinoma, se non è completamente maligno, esprime ancora i recettori per la somatostatina; quindi, con un analogo della somatostatina cui si attacca del Tecnezio o un altro radionuclide, a volte si riesce a valutare se c'è un'area ad alterata captazione.

Se non si riesce a vedere niente nemmeno con la scintigrafia, si deve procedere con le tecniche invasive:

- per prima **l'arteriografia selettiva**: si sale dalla femorale, iliaca, tripode celiaco, si cerca di prendere una pancreatica e si inietta il mezzo di contrasto; di solito, come accade in genere nei tumori, comparirà un cestello di vasi che indica che lì c'è un tumore che produce insulina. La sensibilità di queste tecniche è circa del 50-60%, con quelle invasive del 70-80%, e quindi qualcosa comunque sfugge.
- Si può manipolare ulteriormente il sistema, in modo più invasivo, entrando dalla cava per andare a livello di una vena pancreatica: a questo livello si fanno prelievi per misurare l'insulina o il C peptide per capire, a seconda della pancreatica cateterizzata, se l'insulinoma può essere situato più verso la coda o più verso il corpo o più verso la testa del pancreas, per indirizzare il chirurgo.
- Se non si riesce nemmeno in questo modo, a questo punto rimane solo la **localizzazione intraoperatoria** che si avvale di due possibilità, in laparotomia entrambe:
 - una è l'ecografia direttamente sul pancreas esposto, per cui senza interposizione di tessuti, alla ricerca di un insulinoma di 3, 4, 5 mm.
 - L'alternativa è il chirurgo che palpa il pancreas andando a cercare questo nodulino.
- Se non si trova niente nemmeno con la localizzazione intraoperatoria, solitamente, in sede operatoria, il chirurgo decide di togliere un pezzo di pancreas sperando di asportare con esso l'insulinoma.

Purtroppo queste persone stanno male, hanno ipoglicemie severe con cadute e svenimenti, spesso tendono a mangiare molto e ad ingrassare per evitarle. Quello che succede negli insulinomi, a differenza delle ipoglicemie reattive, è che le ipoglicemie possono accadere sempre, anche di notte, per cui, all'anamnesi, i pazienti non sanno identificare i momenti della giornata in cui gli episodi di ipoglicemia avvengono più spesso.

(Il docente mostra alcune immagini dal Netter di Insulinoma Adenoma e Carcinoma) L'adenoma conserva un'istologia con cellule β organizzate in isolette nella grande isola di Langerhans; il carcinoma mostra a livello istologico un sovertimento maggiore, con una componente fibrosa maggiore, cellule molto meno differenziate, a volte non particolarmente ricche di granuli secretori maturi, ma piuttosto di granuli immaturi. I carcinomi metastatizzano a livello del fegato in prima istanza.

Le localizzazioni ectopiche extra pancreatiche **degli insulinomi**, solitamente sono vicine al pancreas: sono lesioni primitive, non metastasi, localizzate nello stomaco (30%), duodeno (32%) digiuno (20%), ileo (10%), diverticolo del Meckel (6%), fegato (1%), milza (1%).

OBESITA'

La percezione dell'obesità varia da medico a paziente e da paziente a paziente. Può essere considerata un problema estetico, ma in realtà è un problema medico, maggiore o minore, perché può avere delle conseguenze più o meno importanti sulla longevità e sulla qualità di vita del paziente.

Alcuni medici, sbagliando, ritengono che l'obesità sia una variante costituzionale o solo un fattore di rischio, perché in seguito ad essa aumenta il rischio di diabete, ipertensione, malattie cardiovascolari, etc..., ma non colgono ancora l'essenza del problema. **L'obesità è una malattia**, con i suoi determinanti patogenetici, la sua fisiopatologia, la sua storia naturale, che significa nel tempo comparsa di danno d'organo a diversi organi e aumentata pre-morienza, cioè vita più breve. **E' una malattia cronica**, rimane tutta la vita una volta che si è instaurata. Per cui la cura migliore dell'obesità è non diventare obesi. Per cui è necessaria una strategia life-long (una volta che si è obesi), per controllare il problema o, nel caso sia stato risolto, per evitare si ripresenti.

La definizione di Obesità è: “una **situazione in cui si ha eccesso di peso corporeo rispetto alla statura, perché è aumentata la massa adiposa**”, perché se è aumentato qualche altro componente corporeo, quella non è obesità.

Un culturista che va in palestra e ha una massa muscolare imponente, può anche pesare 100 kg essendo alto 1.80 m, ma se gli pizzicate cute e sottocute non si forma una plica adiposa, perché è muscolo. Una persona con gli stessi parametri, ma che non va in palestra, probabilmente è un obeso. Allo stesso modo se uno pesa 20 kg in più di quanto dovrebbe essere, ma sono di liquido, perché è edematoso, quello non è obesità.

Quindi l'obesità è quando il peso è in eccesso rispetto alla statura, ma il peso è dovuto a massa adiposa. Deve essere del 30% o più del peso corporeo: il tessuto adiposo dovrebbe essere, nel maschio adulto il 10-15% del totale, nella donna del 15-20% a seconda dell'attività fisica; il resto sono organi parenchimatosi ed altri tessuti.

Per poter dire che una persona ha il 30% di tessuto adiposo in più, bisognerebbe misurarlo, ma non è facile: ci sono dei metodi molto accurati, però sono costosi, invasivi e complicati. Il gold standard è la **densitometria**, cioè misurare il peso specifico della persona, con un sistema che consiste nell'applicazione del principio di Archimede (un corpo immerso in un fluido fa spostare il fluido in proporzione alla densità): si fanno delle pesi sulla bilancia idrostatica, si solleva una persona e la si immerge in un vascone e si guarda di quanto si sposta l'acqua, calcolando così la massa grassa della persona. Questa metodica nella pratica clinica è infattibile.

Ci sono metodi alternativi più fattibili, il più usato è l'**impedenzometria**, che si basa sul fatto che la conducibilità elettrica è tanto maggiore, quanta più acqua c'è nel corpo. Nel tessuto adiposo, che è

idrofobo, non c'è molto acqua, che invece è ben rappresentata nel tessuto magro. Resistenza al passaggio della corrente indica tessuto adiposo. Si fa, perciò, passare la corrente e se conduce meglio vuol dire che c'è meno tessuto adiposo. Sono stati sviluppati degli algoritmi per cui è possibile calcolare, dal passaggio della corrente in alcuni segmenti corporei (tipicamente i piedi o gli arti superiori), una stima di quanto tessuto adiposo ha una persona.

Un altro metodo, ancora più impreciso, implica degli algoritmi basati sulla misurazione delle **pliche cutanee**. Il limite è che misurando le pliche si misura il grasso sottocutaneo e non si ha nessuna informazione sul grasso viscerale.

Un'altra definizione di obesità è **“una massa maggiore del 30% rispetto al peso ideale”**, ma ciò implica che si debba stimare quale sia il peso ideale della persona: ci sono varie formule, la più recente è legata ad un indicatore che si chiama **BMI (Body Mass Index), indice di massa corporea** che in questo momento è il gold standard.

I parametri necessari sono altezza e peso, quindi facilmente accessibili da chiunque, in qualunque condizione; l'altezza deve essere espressa in metri, il peso in kilogrammi. **Il BMI è dato dal rapporto tra il peso corporeo su altezza al quadrato**. Non ci sono differenze di formula tra uomini e donne. Non può essere usata nei bambini e negli adolescenti (fino a 16-17 anni).

Esempio di calcolo: una persona di 85 kg, alta 1.77 m, si fa:

$$85\text{kg}/(1.77^2\text{m}) = 27.15, \text{ non è obeso, ma è sovrappeso.}$$

Le classi:

- **BMI minore di 25: normopeso**
- **BMI maggiore o uguale a 25 e minore di 30: sovrappeso**
- **BMI uguale o maggiore di 30: obesità,**
- **BMI uguale o maggiore di 45: grave obesità (più del 200% della massa corporea ideale).**

Le pliche vengono misurate con una specie di calibro o **plicometro**: si pinza cute e sottocute in alcune aree specifiche:

- **plica tricipitale**: si misura il grasso periferico (in una donna normopeso si riescono a pinzare 5-6 millimetri, in un uomo normopeso anche meno)
- **plica sottoscapolare**: si misura il grasso centrale (in una persona magra si riescono a pinzare 3-4 mm),

Si possono misurare le pliche nella regione sovra iliaca, paraombelicale, interno coscia. Si possono inserire un numero variabile di queste misurazioni in equazioni che calcolano quanto è il grasso totale.

Si utilizzano le pliche per valutare se il paziente ha più grasso centrale o periferico. Andava molto di moda questa misurazione di pliche 20-30 anni fa. I seguito si è affermato il concetto che più che valutare la distribuzione del grasso tra periferia e centro con le pliche, si preferisce misurare la

differenza tra centro e periferia con le circonferenze: si misura col metro da sarta la circonferenza a livello della vita (waist) , dei fianchi (hip) ed eventualmente della coscia (thigh). Fianchi e coscia sono grasso periferico, vita è grasso centrale. Si fa il rapporto Vita/Fianchi e Vita/Coscia e si ha un'idea della distribuzione del grasso tra centro e periferia. Questo ci fornisce un'informazione preziosa sul fatto che una persona obesa o sovrappeso abbia una maggiore rischio di certe complicanze, soprattutto metaboliche e cardiovascolari. Per fare queste misurazioni si usa un metro da sarta, che costa molto meno del plicometro. Il punto di reperi nei fianchi è il grande trocantere.

La distribuzione regionale del tessuto adiposo è controllata da fattori intrinseci ed estrinseci.

Intrinseci sono ad esempio **i geni**: le persone non hanno silhouette tutte uguali, ma c'è una ricorrenza della silhouette in famiglia. **Il sesso** influenza la distribuzione: l'uomo ingrassa sulla pancia, la donna aggiunge il tessuto adiposo nei fianchi, sul sedere e le cosce. **L'età** influenza il tessuto adiposo, ad esempio la donna dopo la menopausa perde grasso periferico a favore di quello centrale.

Poi ci sono i fattori estrinseci che condizionano la normale funzione di organi endocrini, soprattutto l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene o ipotalamo-ipofisi-gonadi, quindi la **produzione degli ormoni steroidei sia surrenalici che gonadici**, che condizionano una certa distribuzione del tessuto adiposo. **Alcool e fumo di sigaretta** vanno ad influenzare questi assi; infine influiscono **malattie e farmaci**.

Ci sono persone che con la stessa circonferenza della vita possono avere diversità nella distribuzione del grasso tra la periferia e il centro.

(Il professore mostra alcune immagini di risonanza magnetica) A livello della quarta vertebra lombare (all'incirca a livello dell'ombelico), si vede in bianco il grasso sottocutaneo e quello viscerale tra le anse intestinali. Si può vedere nella seconda immagine un soggetto con la stessa circonferenza, però con uno strato sottocutaneo meno spesso e con abbondante grasso viscerale. Misurandola si trova una **buona correlazione tra la circonferenza della vita e la quantità di grasso viscerale, ma non al 100%**. La distribuzione del grasso tra centro e periferia o tra sottocutaneo e viscerale ha fatto definire diversi tipi di obesità:

- **Obesità androide o centrale**: eccesso di grasso sottocutaneo troncolare, tipica del maschio, ma non solo
- **Obesità ginoide o periferica**: eccesso di grasso sottocutaneo a livello gluteo femorale, quasi solo nella donna
- **Obesità viscerale**: eccesso di grasso intraddominale, ma non solo nel peritoneo, anche nel mediastino (intratoracico)
- **Obesità mista**: eccesso ubiquitario di grasso, solitamente quando il peso è importante, per cui aumenta un po' dappertutto.

(Il professore mostra foto di persone obese e, a seconda del rapporto vita/fianchi, distingue l'obesità androide o da quella ginoide.)

Solitamente gli uomini che hanno obesità ginoide, con accumulo a livelli dei fianchi o delle cosce (abbastanza raro), hanno anche carenza di testosterone (ormoni sessuali maschili).

Sopra i 40 di BMI non si distingue neanche più tra i due tipi e si parla di **Obesità morbigena**.

Il tessuto adiposo è un tessuto attivo dal punto di vista metabolico, le cellule del tessuto adiposo sono considerate facenti parte del tessuto endocrino. Ha un input di acidi grassi liberi, glucosio ed

aminoacidi che vengono in parte depositati (gli FFA sotto forma di trigliceridi), ma anche rilasciati, (ad esempio dall'idrolisi dei trigliceridi per ogni tre molecole di acidi grassi liberi si ha rilascio di una molecola di glicerolo, una parte dei substrati viene ossidata con rilascio di CO₂ e acqua). In generale il tessuto adiposo capta e rilascia FFA, capta il glucosio e rilascia il glicerolo, che sarà utilizzato dal fegato per produrre glucosio (neoglucogenesi). Gli FFA saranno utilizzati dal fegato per produrre lipoproteine, oppure verranno ossidati a scopo energetico o rientreranno nel tessuto adiposo per rifabbricare trigliceridi.

Ci sono diversità, a seconda delle sedi, nel tessuto adiposo:

- grasso sottocutaneo gluteo-femorale: "il buono"
- grasso sottocutaneo addominale, tronculare: "il brutto"
- grasso viscerale: "il cattivo", quello che fa male dal punto di vista metabolico e delle patologie cardiovascolari.

Sono diversi dal punto di vista metabolico:

- quello sottocutaneo gluteo-femorale ha molta capacità di rispondere all'insulina, per cui ha una grande lipidosintesi e una lipolisi frenata dall'insulina; le catecolamine che invece sono lipolitiche funzionano meno bene, per cui avremo uno scarso rilascio di FFA.
- Il grasso viscerale è quello in cui l'insulina funziona meno, le catecolamine funzionano molto, quindi c'è un grande rilascio di FFA, che metabolicamente poi creano problemi.

Sono gli acidi grassi liberi che danno problemi a livello metabolico.

La diversità nella risposta ai vari ormoni dipende dalla diversa espressione dei recettori per i vari ormoni a seconda della sede. A livello dell'omento i recettori insulinici sono meno rappresentati, mentre sono molto più rappresentati i recettori per le catecolamine, i β adrenergici. Generalizzando si può dire che il pacchetto dei recettori ormonali a livello dell'omento sia diverso da quello presente nel grasso addominale che è diverso da quello presente nel grasso gluteo-femorale, e quindi un diverso rilascio di acidi grassi, diversa capacità dell'insulina di agire.

L'obesità è estremamente frequente, e sempre più diffusa, soprattutto nelle nuove generazioni, con eccessi di peso nei giovani che poi rimangono nelle decadi successive, ponendo le basi per problemi di salute. Il problema si sta sviluppando anche in realtà come nei paesi del terzo mondo, dove alcune classi sociali oggi hanno disponibilità di maggiore quantità di cibo. Anche mangiare davanti la TV causa un maggiore introito calorico (Tra l'altro introito di cibo spazzatura, quindi ad alto valore energetico) (Anche perchè senza TV c'era più attività fisica ^.^). Il problema del cibo consumato davanti alla televisione è che non ci si rende conto di quanto si mangia, e non ci si sfama.

Altro problema è la diffusione di modelli di consumo alimentare scorretto (McDonald's), e negli Stati Uniti si può evidenziare un'aumento della prevalenza dell'obesità (BMI>30) dal 1985 al 2001.

(Il docente mostra grafici sulla massa corporea degli italiani) Da dati ISTAT del 2004, da intervista telefonica, (per cui solitamente le persone tendono a mentire alzando l'altezza e abbassando il peso) l'obesità era al 9% e il sovrappeso al 34%; se si valutano le misure dei medici di base, quindi reali, gli obesi erano il 37% e i sovrappeso 42.5%. Oggi probabilmente la situazione è peggiorata ulteriormente.

Lezione di Endocrinologia del 13/3/2014 (1)

Sbobinatatore: Barbieri Beatrice. Revisore: Pizzo Vera.

Argomento: obesità .

Professore: .

Lezione Endocrinologia 13.03.2014

Argomento: OBESITA'

Sbobinatore: Beatrice Barbieri

Revisore: Vera Pizzo

L'obesità è un fenomeno estremamente diffuso con prevalenza e incidenza in continua crescita in tutto il mondo. Se consideriamo obesità e sovrappeso oramai si arriva al 60-70% della popolazione. Non solo adulti ma anche ragazzini in età scolare, adolescenti e giovani (voi siete magri ma altri no!).

Fattori di rischio legati all'obesità con rapporto causa effetto:

- **età** (sia in donne che uomini anche se in questi ultimi il problema si presenta un po' prima.)
Nell'età della maturità succede qualcosa di tipico: si riduce drasticamente l'attività fisica e sempre più frequentemente ci si ricompensa con cibo, una parte sempre più significativa della giornata è dedicata allo stare di fronte ad una tavola imbandita.
- **Sesso**: più frequente nelle donne negli anni passati, ma questa tendenza probabilmente si invertirà in quanto le donne stanno prendendo parte alla società sempre più attivamente dal punto di vista lavorativo (donna casalinga tende a ricompensarsi di più con il cibo rispetto ad una che ha soddisfazioni lavorative, anche se c'è da considerare il fatto che il lavoro genera stress e questo porta all'assunzione di cibo).
- **fumo di sigaretta**, più frequente negli uomini negli anni passati, attiva alcuni circuiti che tendono a contenere l'aumento di peso, infatti nel momento in cui si smette di fumare si assiste ad un incremento ponderale non indifferente.
- le **persone sposate** sono più frequentemente in eccesso di peso rispetto ai single.

- un **livello di educazione** basso è fattore di rischio per l'obesità (nelle upper-classes, che hanno un livello educativo più alto, c'è, da un punto di vista socio-culturale, una maggiore capacità di contenersi, di controllarsi).

- **numero di parti**: l'aumento ponderale avvenuto durante le gravidanze potrebbe mantenersi dopo il parto, soprattutto nelle multipare.

- **aspetti comportamentali**: quantità di cibo assunto, qualità del cibo: lipidi, zuccheri semplici (contenuti anche nelle bevande zuccherate che vengono assunte sostitutivamente all'acqua ma che danno un apporto calorico di 300-400 kcal/L).

- **alcool**: fonte di calorie non percepita. Ad esempio solo togliendo il vino ai pasti i pazienti dimagriscono.

- **inattività fisica e sedentarietà**: genera un disequilibrio tra l'introito di cibo e il consumo.

- **ereditarietà genetica**: metabolismo basale ridotto. Per metabolismo basale si intende la quota di energia che consumiamo quando siamo in uno stato di riposo e che serve per respirare, mantenere attiva la pompa del cuore, la secrezione basale di ormoni, il mantenimento della temperatura corporea... (ovvero la quota di energia per rimanere vivi).

- **altre cause**: alterazioni della funzione della tiroide, dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Sono tuttavia cause che nella maggioranza dei casi non influiscono in modo significativo.

L'obesità è di **origine multifattoriale**: compenetrazione di fattori genetici, ambientali e comportamentali, che potrebbero non essere completamente sbagliati in termini assoluti, ma che lo sono in termini relativi se si considera un dato individuo. (Individui diversi rispondono in modo differente ad un introito di cibo equivalente).

L'eccesso di cibo si deve considerare in termini relativi piuttosto che assoluti. Se si valutano dettagliatamente delle persone sovrappeso in fase dinamica, ossia nella fase di crescita ponderale, ci si rende conto che effettivamente il loro introito di cibo è maggiore, ma la quantità in più non è così eclatante, è di 200-300 kcal/die. Tuttavia queste poche calorie al giorno ripetute per periodi lunghi sono molte in termini di peso corporeo e massa adiposa. Infatti si crea uno squilibrio tra introito di cibo e consumo; se si conduce una vita molto sedentaria già con poco eccesso di cibo in entrata si tende ad aumentare di peso.

Un bilancio calorico in eccesso può essere dato da una rosetta di pane in più da 50g da 125 kcal che si trasformano in trigliceridi che vengono accumulati, se si fa per 10 anni con attività fisica stabile si ha un incremento ponderale di 50 kg.

Per citare degli esempi, 125 kcal sono 3 cioccolatini, 1 lattina di Coca-Cola, 4 frollini (ma chi ha un pacco di frollini non riesce a fermarsi a 4! Anche io ieri sera alle 11 ne ho mangiati 11!). Dunque non è una questione di grandi quantità introdotte in eccesso.

Cibi da evitare o assumere in piccole quantità ossia i cibi ricchi di lipidi: formaggi, olio, burro, brioches, lasagna (molto condita con besciamella, carne grassa), big mac, bibite zuccherate, maionese, patate fritte, affettati ricchi di grassi, dolci, nutella.

Cibo sano: frutta, verdura, pesce azzurro, legumi (calorie ma con molte fibre che limitano l'assorbimento di altre sostanze), olio di oliva (nonostante siano lipidi sono acidi grassi poli-insaturi).

Apporti energetici e consumo:

- terrina di verdura: 6 min di camminata;
- una mela, pesce magro, legumi: 25 min di camminata;
- bistecca ai ferri, 3 fette di prosciutto magro: 30 min di camminata;
- hamburger piccolo: 1 ora di camminata;
- pasta 1 hg: 86 min di camminata;
- pizza, dolce (il gelato di meno): quasi 2 ore.
- 125 kcal: 30 min di camminata.

C'è una chiara relazione tra la quantità di persone impegnate in un'attività di lavoro sedentaria e la prevalenza dell'obesità in quella popolazione; questo sta aumentando sempre di più.

E' necessario fare attività nel tempo libero: anche solo camminata veloce per 30 minuti.

Numerosi sono i comportamenti incoerenti: ci si iscrive in palestra e poi si prende ascensore, scala mobile, automobile. È necessario sfruttare ogni occasione per fare attività fisica quotidianamente.

L'ambiente ha la sua importanza nell'influenzare introito calorico e attività fisica. L'ambiente inoltre interagisce con i geni: studio su giapponesi che si trasferivano dal Giappone alle Hawaii e poi in California. Si nota che chi rimaneva in Giappone non aumentava di peso e la percentuale di obesi era molto bassa (3%), quando però si iniziava a spostarsi verso le Hawaii (più occasioni di introdurre cibo) la percentuale aumentava all'8% fino a giungere in California in cui raggiungeva il 16%. Quindi l'ambiente ha un forte impatto.

Il cambiamento dello stile di vita è decisivo: inizialmente i nostri antenati erano cacciatori e raccoglitori dunque la ricerca del cibo portava ad un grande consumo di energia, poi si è diventati allevatori e si è ridotto lievemente il consumo di energia per la ricerca del cibo, poi si è iniziato ad

andare a cavallo e infine sono stati introdotti i mezzi di trasporto: il consumo di energia si è ridotto drasticamente.

Inoltre ora che non si torna a casa per pranzo si mangia di più, perché prendendo un panino l'impressione è quella di aver mangiato poco in realtà sono moltissime calorie introdotte.

Dunque il fatto che si consuma di meno e che le risorse alimentari sono più disponibili ha portato ad un incremento del numero di persone che sono in sovrappeso.

Gli indiani americani sono in eccesso di peso perché hanno una genetica sfavorevole, hanno una prevalenza di diabete altissima (50-60%). Allo stesso modo negli eschimesi e in popolazioni ristrette di alcune isole dell'Oceania la genetica particolarmente sfavorevole si è combinata con uno stile di vita totalmente cambiato, facendo sì che molte persone diventino obese.

Di fatto l'obesità è una malattia cronica dalla quale si guarisce con difficoltà: "Once obese, always obese". Quando una persona obesa cala di peso deve elaborare una strategia "a vita" per non riacquistare i kg persi.

Con uno studio è stato dimostrato che se si iper-alimentano con 1000 kcal in più al giorno per 3 mesi un ex-obeso, ora di peso normale, e un soggetto normale, quest'ultimo avrà un incremento ponderale di 6 kg, mentre l'ex-obeso di 13 kg. La differenza sta nella capacità di consumare energia, l'obeso ha un corredo genetico che sta a monte di un corredo neuroendocrino che fa sì che per una quantità di cibo X si abbia un incremento ponderale maggiore rispetto ad un soggetto mai stato obeso.

Il corredo genetico è importante e ciò è dimostrato dal fatto che con un genitore obeso il 50% dei figli è obeso e con due genitori obesi la percentuale sale all'80%. Tuttavia in queste percentuali influiscono anche lo stile di vita e le abitudini alimentari.

Esiste una genetica che regola la capacità di consumare energia, infatti se si espongono i gemelli omozigoti (100% di corredo genetico in comune) ad un eccesso di cibo di 1000 kcal al giorno per 3 mesi si nota che hanno un incremento ponderale abbastanza consensuale: il gemello A aumenta di 11 kg e il B di 12 kg, il gemello A aumenta di 6 kg e il B di 5 kg. Anche se si valuta il grasso viscerale (con tac o risonanza magnetica) si nota che la relazione è ancora più stretta, dunque la genetica predispone la deposizione dell'eccesso di adipe.

La **spesa energetica giornaliera** si divide in 3 parti:

1. metabolismo basale (1500-1600 kcal in media) ossia i 2/3 del consumo totale del consumo di energia della giornata. È correlato a massa magra, ad ormoni tiroidei e catecolamine, all'età.
2. Quota di energia necessaria per mantenere la temperatura, la termogenesi. Si può inserire in questa categoria anche l'azione dinamico-specifica degli alimenti, ossia ciò che viene consumato come calore quando mangiamo per effetto dei fenomeni di digestione, assorbimento dei substrati.

3. Quota molto variabile di consumo energetico legato all'attività fisica giornaliera (in media circa 20% spesa energetica totale). È su questa parte che si può agire utilmente per far perdere peso alle persone.

Un basso metabolismo basale, a parità di introito calorico, determina un aumento di peso maggiore.

Studio longitudinale sugli indiani dell'Arizona della durata di 4 anni. Soggetti con un alto metabolismo basale solo nel 2-3% dei casi aumentano di peso di più di 10 kg, soggetti con un medio metabolismo basale hanno probabilità maggiore di essere obesi, soggetti con un basso metabolismo basale diventano obesi con probabilità ancora più elevata e con maggior rapidità.

Con degli studi su famiglie poste all'interno di camere metaboliche nelle 24 ore (stanze con sensori che registrano tutti i movimenti, il consumo di O₂, di CO₂) è stato dimostrato che esiste un'ereditarietà del metabolismo basale.

A parità di disponibilità di cibo avere un metabolismo basale alto o basso fa la differenza.

La storia dell'uomo è contraddistinta da risorse alimentari scarse: i soggetti con basso dispendio energetico erano avvantaggiati perché potevano sopravvivere, mentre coloro che avevano metabolismo basale accelerato morivano, non potevano riprodursi e trasmettere il proprio corredo genetico.

Al giorno d'oggi, dove le risorse energetiche sono abbondanti, chi ha un dispendio energetico abbondante riesce a mantenersi normopeso, mentre chi ha un metabolismo basale basso tende all'obesità.

Per effetto della selezione naturale durata migliaia di anni, la maggior parte della popolazione odierna ha un metabolismo basale rallentato. Anche per il diabete l'ipotesi è simile, in quanto si pensa che l'impatto dei geni sul diabete di tipo II (malattia poligenica) fosse favorevole.

Il sistema, che viene controllato da moltissimi neurotrasmettitori e ormoni con azione autocrina, paracrina, endocrina e neuroendocrina, ha al centro della scena l'**ipotalamo**; quest'ultimo riceve input dalla corteccia, dal tessuto adiposo, dall'introito di cibo in ogni momento e manda output all'ipofisi, alle ghiandole endocrine e al sistema nervoso autonomo, che è un importante controllore anche della secrezione di insulina (ormone anabolico per eccellenza perché porta alla formazione di lipidi, glicogeno, alla deposizione di trigliceridi nelle cellule adipose).

Il sistema è molto articolato:

- SNC produce sostanze di tipo anabolico come NPY o AGRP (Agglutin Related Peptide) che hanno azione di stimolo sull'introito di cibo; sostanze di tipo catabolico come POMC (Proopiomelanocortina) o CART che bloccano lo stimolo sull'introito di cibo o aumentano il consumo energetico.

- depositi di adipe mandano segnali di feedback al SNC grazie soprattutto alla Leptina stimolando le vie cataboliche e inibendo le anaboliche in modo che la massa adiposa non si espanda troppo.
- altri segnali simili portati dall'Insulina.

La **massa adiposa** viene considerata un'enorme e diffusa **ghiandola endocrina**, infatti produce ormoni tipici detti adipochine (adiponectina, resistina, visfatina, leptina), estrogeni (da precursori androgeni che raggiungono il tessuto adiposo), l'angiotensinogeno per la regolazione della PAM, il PAI-1 per la regolazione della coagulazione, TNFalfa e IL-6 e altre citochine infiammatorie, il cortisone, la proteina legante la vitamina B.

Nel caso dell'eccesso di peso la massa di adipe diventa una ghiandola endocrina infiammata, si infarcisce di cellule infiammatorie, prime fra tutti i macrofagi (una parte arriva dall'esterno e una parte è prodotta in loco a partire da cellule staminali); questi amplificano i fenomeni infiammatori, comunicano fra di loro per creare le premesse perché accadano cose negative a distanza a livello delle cellule beta del pancreas, del fegato, del muscolo, ovvero determinando un minore effetto biologico dell'insulina o interferendo con la sua produzione. Qui si esplicano le complicanze metaboliche dell'obesità.

Inoltre esistono delle **complicanze** meccaniche e di altro tipo che fanno sì che l'obesità sia una malattia complessa con sfaccettature e manifestazioni cliniche variabili.

1. complicanze metaboliche

- diabete;
- dislipidemia (elevati trigliceridi e diminuito colesterolo HDL: dislipidemia aterogena, in quanto contribuisce all'aterosclerosi);
- ipertensione;
- aumento acido urico if gota;
- aterosclerosi;

2. complicanze meccaniche

- insufficienza respiratoria;
- artrosi (per il carico di peso sulle articolazioni);
- varici venose agli arti inferiori per ritorno venoso difficoltoso a causa dell'aumentata pressione intraddominale;
- colelitiasi;
- stasi biliare, che favorisce la precipitazione di calcoli;
- ernia iatale per aumentata pressione addominale;

- Sindrome di Pickwick (delle apnee notturne) correlata ad aumentato rischio di episodi aritmici anche fatali, sonnolenza diurna.

Altre complicanze

- tumori, l'obeso ha un aumentato rischio di sviluppare tumori in varie sedi, soprattutto utero e mammella per aumento degli estrogeni (prodotti dallo stesso tessuto adiposo) che facilitano i fenomeni di proliferazione anche abnorme.

Queste complicanze sono più frequenti in soggetti con obesità viscerale; la ragione è da ricercarsi negli aumentati **FFA plasmatici** (acidi grassi liberi plasmatici) rispetto a soggetti con obesità periferica. Infatti gli FFA hanno un impatto negativo sull'insulino-sensibilità.

L'insulino-sensibilità ridotta, o **insulino-resistenza**, dipende anche da Leptina, adiponectina, citochine come TNF α .

Gli FFA impattano sui 3 organi bersaglio principali dell'insulina:

- fegato (favorendo la gluconeogenesi *if* aumenta la glicemia),
- pancreas (alterando la normale secrezione dell'insulina da parte delle cellule beta)
- muscolo scheletrico (riducendo l'utilizzazione del glucosio: diminuito trasporto di glucosio all'interno della cellula, diminuita fosforilazione del glucosio, diminuita sintesi di glicogeno a partire dal Glucosio-6-Fosfato, interferenza con la glicolisi e con l'ossidazione del piruvato).

Se si inietta insulina ad un soggetto normale in 30 minuti la glicemia scende drasticamente e poi risale per effetto degli ormoni controregolatori, mentre in un soggetto obeso la pendenza della curva è minore (la pendenza della curva dà una stima della sensibilità insulinica), il nadir è più elevato, l'effetto è più lungo. Quindi l'insulino-resistenza è tipica dei soggetti obesi, in particolare di quelli in cui prevale il grasso viscerale.

Se si effettua un Clamp (?) glicemico iperinsulinemico ossia si misura il glucosio consumato dopo un'iniezione di insulina (maggiore è il numero maggiore sarà l'utilizzazione del glucosio e quindi la sensibilità insulinica) e si valuta il grasso viscerale con TAC o RNM si trova una relazione di proporzionalità inversa: chi ha tanto grasso viscerale avrà una sensibilità all'insulina minore.

La quantità di grasso totale e, in particolare di quello viscerale, è un fattore predittivo del rischio di **diabete tipo II**, che nei soggetti sovrappeso rispetto ai normopeso è 3 volte maggiore e negli obesi è 9 volte maggiore (studio Bruneck). Non si deve prendere in considerazione il grasso totale, ma anche la distribuzione di quest'ultimo: si usano i rapporti circonferenza vita/circonferenza fianchi oppure le tecniche di imaging. Quelli che hanno un rapporto addome-fianchi basso non hanno delle grandi diversità nel rischio di diabete anche quando aumenta il BMI, le differenze si vedono quando aumenta il grasso centrale.

Il grasso viscerale è il più pericoloso fattore di rischio per lo sviluppo di diabete e per **malattie cardiovascolari**.

Studio condotto in 52 paesi del mondo: l'aumentato rapporto vita/fianchi (grasso centrale) incrementa il rischio di infarto in tutti i tipi di soggetti (maschi, femmine, fumatori, non fumatori, giovani, anziani, ipertesi e ipotesesi, ecc.).

Ruolo importante è anche dell'insulino-resistenza e dell'iperinsulinemia (insulina rilasciata in più dalle cellule beta per compensare) che favoriscono lo sviluppo di malattie metaboliche: diabete tipo II, ipertensione, dislipidemia aterogena, iperuricemia. Tutte queste malattie metaboliche portano alle malattie cardiovascolari da ateroscleosi.

L'associazione statistica obesità/malattie cardiovascolari può essere spiegata sia con le alterazioni metaboliche legate all'obesità (diabete, dislipidemia, iperuricemia, ipertensione → le quali sono fattori di rischio di aterosclerosi), sia con l'obesità a prescindere da queste alterazione metaboliche, che sarebbero i tipici fattori di rischio della malattia cardiovascolare. Dietro l'obesità si nasconde la dieta incongrua e la sedentarietà e se si va a fare una valutazione delle cause di morte quali tabagismo, dieta squilibrata e scarsa attività fisica, malattie infettive, farmaci, droghe, alcool, determinati comportamenti sessuali, armi da fuoco, incidenti stradali (come uno studio americano di alcuni anni fa), si nota che nel 1990 al secondo posto dopo il tabagismo (450 mila morti all'anno negli USA) ci sono dieta incongrua e scarsa attività fisica (100 mila morti all'anno negli USA), mentre nel 2000 il numero di morti all'anno per quest'ultima causa è salito a 300 mila.

Se si fa una stima dell'aspettativa di vita a 40 anni in base al BMI distinguendo normopeso, sovrappeso e obesi, uomini e donne ed escludendo i non fumatori, appare:

- normopeso, donna: 46 anni.
- normopeso, uomo: 43 anni.
- sovrappeso, donna: 43 anni.
- sovrappeso, uomo: 40 anni.
- obeso, donna: 39 anni.
- obeso, uomo: 37 anni.

Dimagrire dunque fa bene: con 10 kg in meno di peso la pressione sistolica si abbassa di 10 mmHg, la glicemia a digiuno si riduce del 50%, il profilo lipidico plasmatico migliora ossia si riducono trigliceridi, colesterolo totale, LDL e aumentano le HDL, la mortalità totale si riduce del 20%, la mortalità correlata al diabete si riduce del 30%, la mortalità legata al cancro correlato all'obesità si riduce del 40%. I risultati del dimagrimento sono dunque fantastici.

Studio su aborigeni australiani che sono stati presi dalla città e riportati nelle foreste per condurre lo stile di vita dei loro antenati; questi soggetti sono tornati ad essere cacciatori e raccoglitori consumando molta energia per procurarsi il cibo e mangiando circa 1200 kcal al giorno. Alla fine dello studio sono stati misurati: peso (diminuito), trigliceridi (ridotti moltissimo), colesterolo totale (diminuito anche se non come i trigliceridi), glicemia (erano soggetti diabetici di tipo II e dopo questo periodo la glicemia era scesa così tanto da non rientrare nemmeno nei parametri di diagnosi di diabete), insulinemia (ridotta, erano insulino-resistenti e sono diventati più sensibili).

Chiaramente non è facile realizzare questo esperimento: il 50-60% dei pazienti non è interessato a perdere peso; fra gli obesi che cercano di dimagrire il 60-70% non riesce a perdere più del 10% del

peso iniziale; fra i soggetti che riescono a dimagrire l'80-90% non riesce a mantenere il peso. Ecco perché la miglior cura è non diventare obesi perché: “once obese, always obese”.

Lezione di Endocrinologia del 20/3/2014 (1)

Sbobinatore: **Bonizzato Francesca**. *Revisore:* **Montresor Sara**.

Argomento: **Alterazioni del metabolismo delle lipoproteine.**

Professore: .

Prof: Giacomo Zoppini

Sbobinatore: Francesca Bonizzato

Revisore: Sara Montresor

ALTERAZIONI DEL METABOLISMO DELLE LIPOPROTEINE

Le alterazioni del metabolismo delle lipoproteine sono un aspetto delle malattie metaboliche: un complesso di patologie abbastanza diffuse che rappresentano un rischio importante di malattie cardiovascolari, che sono la principale causa di morte nel mondo occidentale.

Il prof sottolinea che è un argomento esteso e che certi aspetti troppo specifici non verranno trattati. È necessario comunque iniziare rivedendo il metabolismo delle lipoproteine, che è già stato trattato in altri corsi.

METABOLISMO DELLE LIPOPROTEINE

Nel nostro organismo i lipidi sono substrati energetici, ma anche strutturali a livello di membrane cellulari. Sono molecole idrofobiche che stanno in ambiente acquoso (come il sangue) formando micelle.

I lipidi vengono trasportati nella linfa, e si organizzano in macrocomplessi (le **lipoproteine**) formati da lipidi e proteine.

I lipidi idrofobici sono i trigliceridi, colesterolo esterificato, vitamine liposolubili (E, D, A, esteri dei retinoidi).

Assumiamo lipidi dalla dieta (via esogena) e produciamo trigliceridi nel fegato tramite la via endogena e li depositiamo nel tessuto adiposo.

Nelle lipoproteine ci sono le **apoproteine**, che sono specifiche a seconda del tipo di lipoproteina.

Le alterazioni delle lipoproteine possono dare patologia: distinguiamo le alterazioni quantitative con aumento plasmatico dei lipidi, o qualitative con lipoproteine ossidate o glicosilate oppure piccole e dense, che determinano un aumento del potenziale aterogeno.

Le malattie su base aterosclerotica (infarto nel cuore, ictus nel SNC, vasculopatia periferica) sono patologie molto frequenti.

LIPOPROTEINE

Le lipoproteine sono grosse micelle, con un core idrofobo di lipidi: trigliceridi e colesterolo esterificato; sulla superficie esterna troviamo strutture polari cioè fosfolipidi, colesterolo non esterificato e apoproteine.

Struttura dei trigliceridi: esteri del glicerolo legati a molecole di acido grasso a catena più o meno lunga.

Il colesterolo libero possiede un gruppo idrossile e quindi è idrofilico. Viene esterificato, reso idrofobo, e internalizzato nel core delle lipoproteine.

I fosfolipidi presentano un legame fosforico (esempio: fosfatidilinositolo, eccetera)

Classificazione delle lipoproteine:

Le lipoproteine costituiscono un continuum e non è sempre facile separarle in classi.

Individuiamo 5 classi riferendoci ad classificazione basata sulle diverse densità di queste macromolecole.

Le prime tre classi comprendono le lipoproteine più dense di trigliceridi e che sfruttano enzimi della stessa via metabolica:

- chilomicroni
- VLDL

- IDL

Le altre due classi di lipoproteine comprendono macromolecole più ricche di colesterolo:

- LDL
- HDL

Come valutare la densità delle lipoproteine:

- Metodo di centrifugazione, per separare le varie lipoproteine.

I chilomicroni e i remnants hanno densità più bassa dell'1, e quindi in ambiente acquoso restano in superficie perchè sono molto ricche di lipidi. Man mano che nel circolo vengono private di contenuto lipidico si riduce la loro dimensione, ma aumenta la loro densità perchè aumenta la quantità relativa di proteine al loro interno, fino a che diventano HDL e lipoproteine(a).

Il professore fa vedere le dimensioni delle lipoproteine sulle slide.

- Modalità elettroforetica. Adesso si utilizza un po' meno. Si guarda la migrazione che le lipoproteine manifestano nel campo elettrico. All'origine ci sono i chilomicroni (*a mobilità pressochè assente, NdR*), poi le altre lipoproteine si distribuiscono in base al contenuto di proteine (cariche elettriche) andando verso l'anodo. Avremo le α -lipoproteine (HDL), le β (LDL) e le pre- β (VLDL), importanti per iperlipoproteinemia tipo III.

Tutte le lipoproteine hanno un'apoproteina principale specifica:

- chilomicroni: apoB48 (prodotta nell'intestino)
- VLDL, IDL, LDL: apoB100 (prodotta nel fegato)
- HDL: apoA1

A livello plasmatico abbiamo il rimodellamento delle lipoproteine: avviene un intenso scambio delle apoproteine tra una classe di lipoproteine e l'altra.

Altri costituenti dell'HDL sono enzimi importanti per il rimodellamento delle lipoproteine;

- LCAT (lecitina-colesterolo acetil transferasi)
- CETP (cholesterol ester transfer protein)

- PARAXONASI (effetto antinfiammatorio e antiossidante delle HDL)

(Il prof indica una slide con le caratteristiche delle lipoproteine e ricorda come in realtà esista un continuum tra le diverse lipoproteine che noi dividiamo in 5 classi).

C'è un progressivo aumento della percentuale proteica passando dai chilomicroni alle lipoproteine ad alta densità (→ *slide con rapporto tra parte proteica e parte lipidica (verde), NdR*).

Le apoproteine sono importanti perchè hanno diverse funzioni:

- strutturale (mantenimento della struttura della lipoproteina)
- legame con il recettore (ApoB100 con recettore dell'apoB/E → alterazioni dell'attività recettoriale danno ipercolesterolemia familiare)
- coattivatore (apoC2 coattivatore della lipoproteinlipasi → quando mutato provoca iperchilomicronemia familiare)

Il prof indica una slide con le varie apoproteine (NdR).

- ApoA1: prodotta nel fegato e nell'intestino e internalizzata nelle HDL che sono importanti per la via inversa del colesterolo, perchè legano colesterolo in periferia e lo trasportano a fegato e intestino affinché venga eliminato.
- ApoA2: prodotta nel fegato per le HDL; ruolo strutturale.
- ApoB48 e a apoB100: dallo stesso gene sul braccio lungo del cromosoma 2, ma diverso editing dell'mRNA con sostituzione di un acile grazie a complesso enzimatico APOBEC (espresso solo dalle cellule intestinali). ApoB100 lega recettore delle LDL; ApoB48 strutturale.
- ApoC1: funzione ignota.
- ApoC2: attivatore di lipoproteinlipasi.
- ApoE: presente in VLDL, IDL e HDL; varie isoforme. Importante per legame al recettore per ApoB/E.

Queste appena elencate sono le principali apoproteine.

Enzimi comuni sono le lipoproteinlipasi, che formano i remnants (residui), IDL, remnants delle LDL: elemento intermedio prima delle LDL.

METABOLISMO DELLE LIPOPROTEINE

- Via esogena: dai lipidi che assorbiamo con la dieta otteniamo chilomicroni e remnants.

Lipidi della dieta → azione delle lipasi pancreatiche → otteniamo acidi grassi liberi che vengono emulsionati dai sali biliari con formazione di micelle. Queste e le vitamine liposolubili vengono assorbite dal duodeno. Gli acidi grassi liberi a più di 12 carboni sfruttano questa via di assorbimento, mentre quelli più corti arrivano direttamente al fegato tramite circolo portale. Gli acidi a catena lunga vengono riesterificati a trigliceridi e formano chilomicroni con aggiunta di ApoB48 (espressa solo a livello intestinale).

Il colesterolo viene assorbito tramite uno specifico trasportatore: NPC1L1. Adesso abbiamo farmaci inibitori di questa molecola, che è alterata in una rara malattia: la Niemann-Pick tipo III.

Chilomicroni vengono formati negli enterociti e vengono assorbiti passando nel circolo linfatico; dal dotto toracico passano poi al circolo ematico. A livello del sangue avviene il rimodellamento tramite azione delle lipoproteinlipasi (importante sia per chilomicroni sia per LDL) che si trovano negli endoteli di tessuto adiposo, muscolare e cuore. Esiste un sistema di legame delle lipoproteinlipasi alla membrana esterna degli endoteli con ponti di fosfatidilinositolo. Alterazioni di questi ponti provocano delle forme di iperchilomicronemia. La lipoproteinlipasi è attivata da ApoC2, quindi in assenza di una o dell'altra sia avranno manifestazioni fenotipicamente uguali.

Acidi grassi liberi vengono depositati nel tessuto adiposo come trigliceridi oppure riassemblati nelle VLDL per azione dell'insulina.

I remnants sono residui dei chilomicroni, contengono apoE che si lega a recettore epatico. Vengono riassorbiti dal fegato.

- Via endogena: il fegato produce VLDL che sono ricche di trigliceridi e contengono apoB100. La molecola microsomiale di trasporto dei trigliceridi sovrintende all'assemblaggio. ApoB100 lega recettore epatico comune di apoB e apoE. La proteinlipasi anche qui idrolizza i trigliceridi e produce acidi grassi liberi e glicerolo. Man mano che i trigliceridi vengono idrolizzati si passa da VLDL a IDL a LDL e il contenuto di colesterolo progressivamente aumenta: le LDL sono più ricche di colesterolo. Le VLDL hanno 1 mg di colesterolo per 5 mg di trigliceridi. Le LDL hanno lo stesso rapporto (*tra colesterolo e trigliceridi?? NdR*), e trasportano più del 50% di colesterolo nel soggetto normale. Il rimodellamento comporta anche una perdita di apoproteine. Normalmente c'è una molecola apoB100 per ogni lipoproteina (rapporto 1:1). La diagnosi di LDL piccole e dense la facciamo quando c'è una sproporzione di apoB100 rispetto ai livelli di LDL.

LDL

Nelle LDL è presente una apoB100 per macromolecola. Sono presenti pochissimi trigliceridi. Il colesterolo viene portato in periferia. Quando abbiamo alte concentrazioni plasmatiche di LDL

potremmo avere LDL piccole e dense, che sono molto aterogene (dislipidemia combinata familiare).

Le LDL portano colesterolo nei tessuti periferici. L'apoB100 viene riconosciuta dai recettori per le LDL. L'LDL viene così internalizzata nell'endosoma. Il recettore viene riciclato sulla membrana plasmatica, mentre l'LDL viene degradata nel lisosoma e digerita.

In certe patologie manca il riciclo del recettore.

Solo due tipi cellulari eliminano il colesterolo: epatocita ed enterocita.

Ogni cellula dell'organismo ha bisogno di colesterolo. Tutte le cellule lo producono: quando arriva colesterolo dal circolo ematico la cellula cessa la produzione intracellulare con meccanismo a feedback negativo agendo sull'enzima HMG-CoA reduttasi; le statine inibiscono questo enzima inibendo così la produzione endogena di colesterolo.

Le lipoproteine “dialogano” e si scambiano lipidi e proteine.

HDL

Le HDL fanno parte di una via che porta colesterolo dalla periferia al fegato e all'intestino, dove è prodotta l'apoA1.

Le HDL nascenti sono strutture discoidali; ABCA1 (ATP binding cassette) sulla membrana plasmatica di epatociti ed enterociti permette passaggio di fosfolipidi e colesterolo su apoA1 (apo nascenti); le HDL entrano in circolo e riportano colesterolo dalla periferia al fegato.

ApoA1 è prodotta nel fegato e acquisisce lipidi inizialmente dalle membrane. In periferia è importante il ruolo delle ABCA1. Una sua mutazione porta alla malattia di Tangier caratterizzata da bassi livelli di colesterolo.

HDL in circolo grazie a CETP si scambiano colesterolo e trigliceridi con LDL, IDL, VLDL (hanno apoB100) così portano colesterolo al fegato.

(Il prof mostra il ciclo del colesterolo sulle slide, Ndr)

Esistono due vie con cui il colesterolo torna al fegato:

1. Il colesterolo è prelevato dai remnants delle LDL tramite il recettore per le LDL
2. tramite scavenger receptor B1 sulle cellule epatiche e sui macrofagi; da qui il colesterolo viene eliminato con gli acidi biliari

Più è il livello delle LDL, più alto è il rischio cardiovascolare. Più alto il livello di HDL, minore è il rischio cardiovascolare.

Non abbiamo farmaci che aumentano le HDL al momento.

In alcuni modelli in realtà aumentare la HDL non ha dimostrato di ridurre il rischio cardiovascolare.

Le LDL possono essere qualitativamente alterate, per esempio per ossidazione in circolo da parte di radicali liberi.

IPERLIPOPROTEINEMIE

Nelle iperlipoproteinemie possono essere alterati due elementi del mondo dei lipidi: colesterolo e trigliceridi. Dosiando questi due elementi: possiamo distinguere patologie prevalentemente con ipercolesterolemia e trigliceridi normali, il contrario o forme miste.

I disordini del metabolismo lipidico riguardano il colesterolo e trigliceridi.

Possiamo dosare il colesterolo e le sue sottofrazioni (LDL, HDL) con metodi laboratoristici oppure possiamo ricavare le LDL con la formula di Friedewald:

(Colesterolo LDL = colesterolo totale - HDL - (trigliceridi/5) NdR), che non si può applicare quando i livelli di trigliceridi sono particolarmente elevati. Quindi se si ha una ipertrigliceridemia che supera i 400 mg/dL questa formula diventa poco attendibile.

Aterosclerosi e malattie cardiovascolari:

L'aumento dei trigliceridi non è un forte fattore di rischio per patologie cardiovascolari, semmai per patologie pancreatiche come la pancreatite acuta.

Una volta individuati elevati livelli di colesterolo è necessario distinguere se si tratta di una forma primitiva o secondaria, perchè questo determinerà una diversa terapia. Se per esempio si ha una forma secondaria dovuta ad ipotiroidismo è corretto somministrare ormone tiroideo piuttosto che statine.

FENOTIPO DELLE DISLIPIDEMIE

Per riconoscere il fenotipo si può far riferimento alla classificazione fenotipica di Fredrickson.

Più recente è quella genetica. Vengono usate entrambe.

Classificazione fenotipica di Fredrickson (*vedere slide o tabelle più dettagliate, NdR*):

- tipo I: iperchilomicronemia → aumento dei trigliceridi. Siero diventa chilo (lattescente).
- tipo IIa: ipercolesterolemia familiare nella variante soprattutto omozigote. Siero limpido.
- tipo IIb: ipercolesterolemia con aumento di LDL ma anche di trigliceridi (VLDL). Qui si collocano gli eterozigoti e altre forme di ipercolesterolemia legate a mutazioni di proteine come ApoB100 e altre. Il siero è torbido perchè abbiamo le VLDL.
- Tipo III: aumento di chilomicroni, remnants di chilomicroni e le IDL. Aumento di trigliceridi e colesterolo. Il siero è lattescente.
- tipo IV: aumento di trigliceridi soprattutto VLDL. Non ci sono livelli particolarmente alti di colesterolo.
- tipo V: aumento di chilomicroni. Siero lattescente, chilo.

(Il prof fa vedere dei sieri → slide, NdR).

Siero chilo torbido: ipertrigliceridemia. Si pone il siero in frigo per una notte a 4°C e si forma il “burro”.

Dopo 12 ore di digiuno c'è una completa metabolizzazione dei trigliceridi: i trigliceridi sono assenti in condizioni normali. Se dopo una notte a digiuno si trovano chilomicroni è segno di patologia.

SEGNI CLINICI

I segni clinici sono dati da depositi di esteri del colesterolo nei tessuti esterni ma anche interni. I principali segni sono gli xantomi e xantelasmi:

- xantomi palpebrali
- xantomi palmari (tipici della dislipidemia tipo III)
- xantomi tuberosi o tendinei (importante a livello del tendine di Achille → ipercolesterolemia familiare)
- xantomi eruttivi

Molto caratteristico è anche l'arco corneale nel giovane.

L'aumento delle frazioni lipoproteiche si può trovare in: diabete, malattie renali soprattutto sindrome nefrosica, ittero, alcolismo (che può dare un'ipertrigliceridemia che non risponde bene a terapia a volte), ipotiroidismo, malattia di Cushing. Le diagnosi sono quelle per le rispettive patologie (diagnosi per diabete, livelli di proteinuria, livelli di TSH, indici di colestasi, ecc).

Individuare la forma di dislipidemia secondaria è importante per stabilire la terapia adeguata.

PRINCIPALI FENOTIPI DELL'IPERLIPOPROTEINEMIA (*vedere slide, Ndr*)

- Iperchilomicronemia familiare. AR. Perdita di funzione delle lipoproteinlipasi o apoC2. 1/milione. Si manifesta nell'omozigote.
- Ipercolesterolemia familiare. Autosomica codominante assimilabile a dominante. Mutazione del gene per il recettore per le LDL che ne determina perdita funzionale. Penetranza maggiore del 90%. Rara. I bambini necessitano di trapianto fegato o aferesi altrimenti muoiono di infarto prima dei 20 anni. Le forme eterozigotiche AD sono invece frequenti (1/500). è alterato il recettore per le LDL ma non c'è perdita funzione totale.
- Alterazioni di apoE, con isoforma apoE2/E2. 1/10000.
- Ipertrigliceridemia familiare. AD. 1/100.
- Iperlipidemia familiare combinata. AD frequente.
- Ipercolesterolemia poligenica.

È importante distinguere l'ipertrigliceridemia familiare dall'iperlipidemia familiare combinata perchè quest'ultima ha un discreto rischio di malattia cardiovascolare mentre l'ipertrigliceridemia no.

IPERCHILOMICRONEMIA

AR. Si presenta fin dalla nascita.

Con elettroforesi vediamo i chilomicroni all'origine.

Gli eterozigoti hanno un modesto aumento di trigliceridi. Gli omozigoti hanno un forte aumento di trigliceridi, anche 1000 mg/dL o più.

Il meccanismo di malattia è la perdita di funzione della lipoproteinlipasi o dell'apoC2.

Esiste anche una terza forma con mutazione del fosfatidilinositolo che lega lipoproteinlipasi all'endotelio.

Segni:

- Xantomatosi eruttiva: xantomi su natiche, viso, dorso; bianchi o gialli; non dolorosi; spesso a grappolo

- Pancreatite → crisi dolorose addominali
- Epatosplenomegalia: chilomicroni captati da fegato e milza (malattia da accumulo in un certo senso)
- Lipaemia retinalis: opacità al fondo dell'occhio; i vasi retinici sono intasati da chilomicroni.

Terapia: dieta a basso contenuto di grassi (<15 g/die)

Soprattutto assumendo grassi a catena corta (vanno direttamente al fegato tramite circolo portale) però per poco tempo perchè alla lunga possono dare fibrosi epatica.

IPERCOLESTEROLEMIA

Il tipo IIa è il più grave ma non è frequente.

Mutazioni di singolo gene:

- Forma di difetto familiare legata ad apoB100. Mutazione nel sito che riconosce recettore. AD. Permanenza in circolo di LDL.

- Mutazione di **PCSK9**. Forma AD. PCSK9 è una proteina che lega il recettore delle LDL. In questa patologia il recettore non torna in superficie, ma viene degradato nel lisosoma. È un guadagno di funzione di PCSK9: pochi recettori tornano in superficie. Esiste un nuovo farmaco diretto contro questa proteina: è un anticorpo monoclonale che impedisce la degradazione dei recettori e ne permette il riciclo sulla membrana.

- In Sardegna c'è una forma AR molto rara, determinata da mutazione del gene per la proteina **LDLRAP** che a livello epatico e permette l'espressione del recettore per le LDL a livello della membrana plasmatica. Nella patologia LDLRAP mutato non permette al recettore di essere presentato su membrana.

I livelli di colesterolo vanno da 500 a 1000 mg/dL.

Segni clinici:

- Xantelasmi: palpebrali, su parti flessorie arti, natiche, ecc
- Arco corneale nel giovane (nell'anziano di chiama gerontoxon ed è praticamente fisiologico), è dato da aterosclerosi corneale precoce e può regredire con terapia. Si presenta come una chiazza chiara alla periferia della cornea, completa o incompleta. È dovuto ad un deposito di esteri del colesterolo.

(Il professore illustra su slide esempi di xantomi, arco corneale e l'aorta di un bambino con depositi di colesterolo, NdR)

Terapia per ipercolesterolemia familiare omozigote:

-aferesi

-trapianto di fegato

Nelle forme omozigoti possiamo studiare i fibroblasti e vedere su di essi l'attività del recettore per le LDL: può essere del tutto non funzionante oppure arrivare ad un 25% di funzionalità normale.

Nell'eterozigote non serve a molto lo studio dei recettori in vitro: il risultato si sovrappone a quello di un soggetto normale.

I livelli di colesterolo non sono altissimi (300 – 400 mg/dL) ma è una patologia comunque grave perchè è molto diffusa e spiega infarti in soggetti giovani di 30-40 anni con ipercolesterolemia eterozigote.

Chi ha ipercolesterolemia familiare si stima abbia un rischio >50% di avere un infarto prima dei 60 anni. La forma poligenica invece ha una frequenza del 10% nei familiari. Per discernere le due forme può essere utile una buona anamnesi familiare.

Fenotipo è IIa o IIb, a seconda che aumenti solo il colesterolo o anche i trigliceridi.

Può esserci anche un'associazione con altre patologie che determinano uno shift dalla forma IIa alla forma IIb.

Le cause principali di ipercolesterolemia secondaria sono:

- Ipotiroidismo
- Colestasi
- Sindrome nefrosica

IPERLIPOPROTEINEMIA TIPO III

1/10000. Caratterizzata da un aumento dei remnants, per cui il siero è più o meno torbido. Colesterolo e trigliceridi sono aumentati più o meno in proporzioni uguali; è simile all'iperlipidemia mista ma il tipo III ha colesterolo HDL normale o lievemente ridotto.

Questa patologia presenta un alto potenziale aterogeno.

Si associa spesso a diabete, alterata glicemia a digiuno, malattie aterosclerotiche, patologia vascolare periferica degli arti inferiori.

Segni clinici: tipici xantomi palmari o tubero-eruttivi; si presentano su diverse parti del corpo, sono in cluster, non sono dolenti. La forma palmare: molto caratteristico del tipo III, soprattutto a livello delle pieghe della mano.

La forma primitiva è caratterizzata da una particolare isoforma di apoE. L'apoE è presente in tre isoforme: apoE2 (mutata in questa patologia → ridotta affinità per recettore apoE/B), apoE3 e apoE4; quest'ultima è la più frequente nella popolazione ed è talvolta legata all'Alzheimer, pur non essendo correlata a dislipidemie. ApoE2/E2 è presente nello 0,5% popolazione, però una dislipidemia è presente in 1 caso su 10000 individui; questo è dovuto al fatto che esistono fattori precipitanti: diabete, dieta, alcol e alcuni farmaci. Mutazione di apoE è necessaria ma non sufficiente: servono fattori precipitanti per dare origine a patologia.

Forme secondarie di iperlipoproteinemia tipo III possono essere legate a: MM, malattie autoimmuni, ipotiroidismo e disgammaglobulinemia.

Nel complesso l'iperproteinemia di tipo III è caratterizzata da elevati livelli di LDL (migrazione in β su corsa elettroforetica), è una forma mista con elevato colesterolo e trigliceridi. In genere HDL è normale e questo può aiutare per distinguere questa forma dall'ipertrigliceridemia familiare.

IPERTRIGLICERIDEMIA FAMILIARE

Fenotipo IV o V, a seconda che ci sia eccesso solo di LDL o anche di chilomicroni. Forma AD. 1/100.

Fattori concomitanti come diabete o alcolismo possono far shiftare fenotipo dal tipo IV al tipo V.

Elettroforesi: β e pre β .

Il siero è torbido.

C'è un basso rischio aterosclerotico, e per questo la patologia va distinta dalle altre. Spesso è associata a una ridotta tolleranza a glucosio, diabete e iperuricemia.

La comparsa avviene in età adulta.

Fenotipo IV: il difetto primitivo non è noto, probabilmente dovuto ad un' aumentata sintesi di VLDL (che può essere aumentata anche da alcol o estrogeni o altro).

Forme secondarie possono essere associate a: diabete, alcolismo, malattie renali, estrogeni, glucocorticoidi (sindrome di Cushing), acido retinoico (usato spesso in dermatologia), β -bloccanti, resine che legano acidi biliari, acromegalia, lipodistrofia, glicogenosi.

1g/dL: siero torbido e rischio di pancreatite.

Nel tipo V il siero è cremoso perché ci sono anche chilomicroni. Il quadro clinico ricorda iperchilomicronemia tipo I.

(Il professore mostra esempi di xantomatosi eruttiva che ricorda quella infantile, NdR).

La forma primitiva è dovuta a un difetto parziale selettivo di lipoproteinlipasi.

Un altro attivatore fisiologico di lipoproteinlipasi è l'insulina: nella chetoacidosi diabetica possiamo avere delle ipertrigliceridemie gravi.

La diagnosi si fa dosando le lipoproteinlipasi ma solo in laboratori specializzati; la proteasi si stacca dall'endotelio con test con eparina.

Forme secondarie: chetoacidosi diabetica.

IPERLIPIDEMIA FAMILIARE COMBINATA

Molto frequente. AD.

Fenotipi IIa, IIb, IV. Dà ipercolesterolemia moderata, ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia, o ipertrigliceridemia.

Il meccanismo di patologia è ignoto. Il potenziale aterogeno è minimo, mentre nell'ipertrigliceridemia familiare è importante, perché in questa il livello di HDL è basso (<50 nelle donne, <40 negli uomini). È importante farsi aiutare anche dalla storia familiare.

IPERCOLESTEROLEMIA POLIGENICA

Dovuta alla mutazione di più geni ed è legata anche all'ambiente (dieta). È la forma più frequente.

Fenotipo IIa e IIb. È caratterizzata da un aumento del colesterolo totale LDL.

La distinguiamo dalla forma familiare monogenica perché qui il 10% dei familiari del paziente ce l'ha, mentre nella forma familiare il 50%.

Le mutazioni possibili trovate sono più di 1000.

Le forme genetiche AR sono rare e si manifestano con riduzione livelli plasmatici di lipidi.

ABETALIPOPROTEINEMIA

In questa patologia l'apoB100 non è espressa del tutto. Ci sono livelli bassi di colesterolo e trigliceridi.

Sintomi: quelli dovuti a malassorbimento dei lipidi, atassia, retinite anche fino a perdita della vista, acantocitosi.

Una mutazione AR può interessare il trasportatore microsomiale dei trigliceridi nell'epatocita.

Terapia: vitamina E.

MALATTIA DI TANGIER

Si presenta dall'infanzia. Caratterizzata da bassi livelli di colesterolo plasmatico (anche <50 mg/dL).

È presente una deposizione di HDL nel sistema reticoloendoteliale.

Si individuano tonsille grosse e arancio (segno delle tonsille), opacità corneale, neuropatia. No aterosclerosi.

Ci sono remnants anomali fagocitati dai macrofagi.

DEFICIT DI LCAT

Si presenta negli adulti. I livelli di colesterolo esterificato sono bassi. È detta malattia “degli occhi da pesce” perchè si verifica opacità corneale, oltre ad anemia emolitica e insufficienza renale. Sono presenti quantità eccessive di colesterolo non esterificato che si depositano nei tessuti.

Terapia: dieta povera di grassi e trapianto renale.

XANTOMATOSI CEREBROTENDINEA

Si manifesta nei giovani adulti.

Porta ad atassia cerebellare progressiva, demenza, xantomatosi, cataratta.

Non c'è terapia.

C'è una diminuita sintesi degli acidi biliari, aumentata sintesi di colesterolo e colestano, che è uno sterolo vegetale, che si deposita nel cervello, nei tendini e in altri tessuti.

SITOSTEROLEMIA

Assumiamo il colesterolo vegetale con la dieta: negli enterociti ed epatociti avviene l'assorbimento e l'eliminazione quasi immediata di questi steroli. In circolo ne abbiamo normalmente <5%.

Nella sitosterolemia le molecole ABC4 e 8 sono alterate. Questi soggetti assorbono e non eliminano gli steroli vegetali.

Segni: aterosclerosi, xantomi, colesterolo elevato; alcuni soggetti hanno anche alterazioni della membrana plasmatica degli enterociti con conseguente anemia emolitica.

C'è una spiccata risposta alla terapia dietetica scarsa di steroli vegetali, che può portare ad una riduzione del colesterolo superiore al 40%.

FARMACI

- Inibitori di HMG-CoA reduttasi: sono le **statine**, che riducono il rischio. Sono stati fatti molti trial clinici randomizzati (il primo fu il "4S" fatto con maschi ipercolesterolemici in Scozia: testata la Simvastatina. Il risultato fu la riduzione della mortalità per malattie cardiovascolari ma anche della mortalità generale). Oggi ci sono varie statine in commercio. Sono i farmaci più efficaci. Furono scoperte nella parete dei funghi, in cui servono da difesa contro i batteri, i quali muoiono senza colesterolo sul fungo.
- Le statine portano a riduzione della mortalità, e dei livelli di colesterolo anche del 50%. In genere sono ben tollerate, anche se a volte danno problemi a livello muscolare.
- Agenti sequestranti gli acidi biliari che agiscono a livello intestinale: ad esempio l'acido nicotinic, ma è poco usato.
- Inibitore di molecole di membrana (NPC1L1) per ridurre l'assorbimento del colesterolo a livello intestinale (Ezetimibe)
- Derivati dell'acido fibrico per ridurre i livelli di trigliceridi, inducendo lipolisi
- Olio di pesce, omega-3

Lezione di Endocrinologia del 27/3/2014 (1)

Sbobinatore: Ioris Tommaso. *Revisore:* Barbato Francesco.

Argomento: L'iperuricemia.

Professore: .

ENDOCRINOLOGIA 27/03/2014

Prof. Bonora

Sbobinatore: Tommaso Ioris

Revisore: Francesco Barbato

IPERURICEMIA

Il professore accenna al fatto che l'iperuricemia potrebbe essere già stata trattata nel corso di reumatologia, ma che comunque lui la spiegherà da un altro punto di vista.

SLIDE 2

L'iperuricemia riguarda il metabolismo delle purine, che hanno nella loro struttura molecolare l'anello pirimidinico e l'anello imidazolico, con azoto e una buona quantità di carbonio.

SLIDE 3

Nella famiglia delle purine trovate poche molecole, quelle che ci interessano in modo particolare sono l'adenina e la guanina, che sono importanti perché di fatto costituiscono la base della vita, poiché i geni e il dna contengono purine legate al ribosio o desossiribosio.

Anche **ATP** ha una componente purinica.

La stessa cosa per quanto riguarda **AMP e GMP**, che sono importanti segnali intracellulari.

Anche tutte le comunicazioni intercellulari hanno a che vedere con le purine, poiché nella categoria dei comunicatori intercellulari fa parte l'**adenosina**. Non stiamo quindi parlando di qualcosa di marginale (*anche se spesso all'esame viene fuori che uno l'iperuricemia non l'ha studiata perché dicono che le chiediamo poco, e in realtà non è vero, la chiediamo...*).

SLIDE 4

A valle delle basi puriniche ci sono ipoxantina e la xantina e alla fine di tutta la catena catabolica, troviamo l'acido urico (*vedi più avanti, ndr*). Nell'uomo, l'acido urico non ha ulteriori modificazioni, mentre in altri animali c'è l'enzima (*non si capisce il nome dell'enzima, ma dovrebbe essere "qualcosa-uricasi", ndr*).

SLIDE 5

Questa è la via dei pentoso fosfati coinvolta nel metabolismo dei carboidrati. Lo snodo chiave è il **ribosio 5-fosfato**, per quanto riguarda la sintesi delle purine.

SLIDE 6

La via dei pentoso fosfati, a partire dal ribosio 5-fosfato, porta alla sintesi di **fosforibosilpirofosfato (PRPP)** grazie all'azione dell'enzima fosforibosilpirofosfato sintetasi (PRPP sintetasi), che utilizza ATP.

Inoltre, con il contributo della glutammina, questo PRPP si trasforma in **fosforibosilamina** + acido glutamico.

SLIDE 7

A partire poi da questo punto in poi è tutto in discesa, vi risparmio i prodotti intermedi e gli scambi con gli aminoacidi e altre molecole. Alla fine si arriva **all'acido inosinico**.

SLIDE 8

A questo punto siete entrati nella famiglia delle basi puriniche. Acido inosinico (IMP) può diventare **AMP**, che viene poi utilizzato per la produzione degli acidi nucleici. Stessa cosa per quanto riguarda il **GMP** (esso può derivare dall'IMP e può essere utilizzato per la sintesi degli acidi nucleici).

A valle di queste reazioni abbiamo **l'adenosina, inosina e ipoxantina** e dall'altra parte abbiamo **la guanosina, la guanina e la xantina**.

Infine ipoxantina e xantina danno l'acido urico.

SLIDE 9

Una volta arrivati a livello di ipoxantina e guanina però ci può essere una **via di recupero**. Quindi potete tornare indietro e tornare ad avere precursori degli acidi nucleici. Questa via prevede l'azione di due enzimi. Da ipoxantina e guanina potete tornare indietro a IMP e GMP grazie a questo enzima che si chiama ipoxantina-guanina fosforibosil transferasi (HGPRT).

SLIDE 10

Quando invece siete a livello dell'adenina, per tornare indietro vi serve quest'enzima adenin-fosforibosil-transferasi (APRT).

Questi enzimi sono importanti perché ci sono delle condizioni geneticamente determinate, in cui questi enzimi sono deficitari e quindi si creano condizioni patologiche gravi fin dai primi mesi di vita.

SLIDE 11

Un altro enzima importante, perché è su questo che vanno ad agire i principi attivi che utilizziamo per ridurre l'iperuricemia, è la **xantina ossidasi** che catabolizza l'ipoxantina in xantina e quest'ultima ad acido urico.

Per cui se voi inibite questo enzima riducete l'acido urico, mentre i substrati non danno problemi anche perché possono venir riutilizzati nella via di recupero per tornare alla basi puriniche.

SLIDE 12

Dove viene prodotto l'acido urico, cioè dove c'è la xantina ossidasi?

Nel fegato ed intestino (in misura minore).

SLIDE 13

Essi rilasciano l'acido urico che gira nel sangue in gran parte libero (95%) e in una percentuale più ridotta legato a delle globuline.

SLIDE 14

Arriva poi al rene, e a questo livello la quota legata alle proteine non viene filtrata. Invece l'acido urico libero viene filtrato dal glomerulo e va nel tubulo. Nella parte prossimale del tubulo vi è un enorme **riassorbimento tubulare precoce**, per cui poco acido urico sfugge a questo riassorbimento. Però poi nel tubulo distale vi è la **secrezione tubulare** di acido urico a cui fa seguito un'ulteriore **riassorbimento post-secretivo**, per cui alla fine nell'urina escreta di acido urico ce n'è molto di meno di quello filtrato precedentemente (circa un 10%).

SLIDE 15

Ci sono dei **fattori che influenzano questa clearance renale**, cioè di eliminazione di acido urico da parte del rene. Questi fattori sono:

- Concentrazione di sodio, calcio, bicarbonato, fosfati e glucosio
- Il fatto che ci possano essere quantità circolanti superiori al normale di acido lattico e corpi chetonici, poiché in questo caso c'è una secrezione competitiva di queste sostanze e l'acido urico
- Il flusso urinario
- Estrogeni e testosterone. Questo spiega perché c'è un dimorfismo sessuale nelle concentrazioni ematiche di acido urico che si manifestano molto bene a partire dall'età di

giovane adulto fino all'epoca della menopausa (nella donna). Dopo la menopausa queste differenze sono più lievi poiché il rapporto testosterone-estrogeni aumenta. Nell'uomo invece il testosterone c'è di per sé e questo facilita una ridotta eliminazione di acido urico e quindi il maschio ha livelli più alti di uricemia (*in pratica nella donna prima della menopausa ci sono più estrogeni e meno testosterone, e questo facilita l'eliminazione dell'acido urico e quindi l'uricemia è più bassa rispetto all'uomo, in cui invece il testosterone alto favorisce la ridotta perdita renale. Nella menopausa la donna produce più testosterone e i suoi livelli di uricemia si alzano e si avvicinano a quelli dell'uomo.*)

SLIDE 16

Altre sostanze che competono con l'acido urico nella secrezione sono i salicilati.

SLIDE 17

La clearance di acido urico è 7-10ml/min, per cui è un decimo della clearance della creatinina.

Nella patologia la potete trovare aumentata, normale o ridotta e in quest'ultimo caso potete immaginare che vi sia una certa ritenzione di acido urico e quindi aumento dell'uricemia.

SLIDE 18

Esistono esami di laboratorio per misurare l'**uricuria**, che però non serve a molto perché non cambia gli atteggiamenti terapeutici. Infatti l'uricuria, che normalmente è di 300-700mg/die, nel gottoso a volte è normale, altre volte aumentata o ancora può essere ridotta, per cui di fatto l'uricuria non è un parametro di grande utilità.

SLIDE 19

Se voi guardate il corpo umano nella sua interezza, troverete che il pool miscibile dell'acido urico è circa 1000mg. Abbiamo **ingressi ed uscite**, come per tutte le sostanze.

Gli ingressi sono:

-l'alimentazione, cibi ricchi di purine. Per cui se voi mangiate alimenti ricchi di purine, l'uricemia tende ad aumentare.

-la sintesi endogena, cioè la via dei pentoso fosfati di cui vi ho parlato prima, che può spingere il ribosio lungo quella strada che porta alla sintesi di acido urico.

-il catabolismo degli acidi nucleici che porta, se aumentato, all'aumento dell'acido urico.

Fra le uscite avete le urine e le feci. Per quest'ultime avete la flora batterica che possiede l'uricasi e fa sì che l'acido urico sia ulteriormente metabolizzato ad urea e CO₂.

SLIDE 20

Quali sono gli **alimenti** che contengono tante purine e che posso contribuire all'aumento dell'uricemia?

Gli alimenti ricchi di acido urico sono quelli ricchi di cellule, perché nelle cellule avete tanti acidi nucleici. Quindi, animelle, cioè le interiora o il cervello, alcuni pesci fra cui acciughe e sardine, e i dadi da brodo.

C'è poi un contenuto medio nella carne, pesce, legumi e qualche tipo di vegetale, come gli spinaci.

Ed infine, ci sono alimenti poveri di purine, come frutta, uova, formaggio, cereali. Quindi ad un paziente con potrebbe avere un' iperuricemia posso consigliare di evitare cibi ad alto o medio contenuto di purine. Di fatto comunque per avere un calo dell'iperuricemia, non potete basarvi solo sulla dieta ma dovete dare un farmaco.

SLIDE 21

Queste sono le distribuzioni di frequenza dell'**uricemia** negli uomini e nelle donne. Negli uomini il **valore medio è 5.5-6 mg/dl, nelle donne 3.5-4 mg/dl.**

SLIDE 22

Come dicevo prima, questo è dovuto alla diversità dell'assetto ormonale, inteso come rapporto testosterone-estrogeni, che nella donna è basso. Questa differenza si coglie bene a partire dall'età matura, poiché prima non è ancora avvenuta la differenziazione sessuale, per cui il testosterone e gli estrogeni sono uguali in entrambi i sessi. Poi appunto nell'età matura abbiamo questa diversità, che dopo la menopausa nella donna tende a svanire. Infatti la donna in menopausa ha un rapporto testosterone/estrogeni che diventa più alto e quindi tende ad avere i valori dell'uomo.

SLIDE 23

In definitiva i valori normali di uricemia sono grosso modo 5 mg/dl nel maschio, e grosso modo poco più di 4 mg/dl nella donna.

SLIDE 24

Dove comincia l'**iperuricemia**? Arbitariamente abbiamo una soglia che è determinata dal fatto che oltre a quella soglia notiamo che eventuali complicanze si verificano più frequentemente.

Questi valori sono **7.5 mg/dl nell'uomo, 6.5 mg/dl nella donna.**

Questa condizione è abbastanza diffusa nella popolazione, tra il 2 e il 13%.

SLIDE 25

Possiamo avere l'**iperuricemia primitiva** (per esempio un paziente in cui riscontriamo un'iperuricemia, ma non ha una patologia connessa) o **secondaria** (quindi un paziente che ha una malattia che può portare ad iperuricemia). Quindi se riscontrate in un paziente un'iperuricemia, dovete indagarne la causa: se trovate una malattia abbiamo una forma secondaria, altrimenti abbiamo la forma primitiva.

L'iperuricemia primitiva può dipendere da:

-aumentata sintesi delle purine

-alterazioni dell'escrezione renale senza però che si abbia una vera patologia renale, perché a quel punto cadremmo nell'iperuricemia secondaria. In questo caso possiamo avere un paziente che è "costruito" in modo tale da eliminare di per sé poco acido urico.

- sia per aumentata sintesi che per ridotta escrezione.

Queste situazioni sono di origine multifattoriale, poligenetiche e con un'interazione gene-ambiente (cioè vi sono fattori genetici ed ambientali che portano il paziente ad avere o aumentata sintesi o ridotta escrezione, o entrambe).

SLIDE26

L'iperuricemia secondaria, che è largamente più frequente, può essere dovuta a :

-ridotta escrezione renale per esempio per una malattia renale cronica, per cui il soggetto non riesce a filtrare o ad eliminare l'acido urico. Oppure per disidratazione per cui la funzione renale si riduce e quindi aumenta l'uricemia. Abbiamo alcuni farmaci che competono con l'eliminazione dell'acido urico possono aumentare l'uricemia

-aumentato catabolismo, da neoplasie, leucemie, chemioterapia o radioterapia (in cui uccidete un gran numero di cellule con la terapia e queste rilasciano acidi nucleici che verranno metabolizzati ad acido urico). Se voi andate in reparto di ematologia o oncologia, vedrete che molti pazienti assumono farmaci per ridurre l'uricemia (farmaci che inibiscono la xantina ossidasi).

-entrambi i fenomeni , per esempio nelle diete prolungate. Anche il fruttosio, l'alcool e alcuni farmaci possono interferire con l'eliminazione renale e aumentare il catabolismo (o aumentare la sintesi).

SLIDE 27

Questo è un elenco di farmaci che riducono l'escrezione renale. Di questa lista è importante ricordare i **diuretici**, che sono molto importanti perché sono molto utilizzati. Infatti i salicilati non sono più tanto utilizzati nelle infiammazioni.

Questi farmaci antitubercolari non sono utilizzati come prima scelta e poi la tbc non è comunissima.

L'acido nicotinico non è quasi più utilizzato per trattare le dislipidemie.

La levodopa è utilizzata nel Parkinson che non è in realtà rarissimo, però il grosso lo avete coi diuretici perché lo scompenso cardiaco, l'ipertensione, l'insufficienza renale cronica e l'insufficienza epatica sono diffuse nella popolazione e queste sono trattate con i diuretici. Questi aumentano l'acido urico, particolarmente i tiazidici. Se un paziente di per sé elimina poco e produce più acido urico, se gli somministrate il diuretico potrebbe sviluppare un'iperuricemia.

SLIDE 28

L'iperuricemia secondaria è molto più frequente, per cui se in un paziente riscontrate un'iperuricemia dovete indagare se c'è una malattia sotto.

SLIDE 29

Questa slide mostra che le purine derivano dalla sintesi endogena e, dalla dieta e dallo scambio bidirezionale con gli acidi nucleici. Dalle purine si ottiene acido urico che viene eliminato a livello renale o con le feci. Qui c'è una variante in più: i tofi. Sono degli accumuli di urato monosodico in alcune zone dell'organismo, che sono in equilibrio con il pool miscibile dell'acido urico.

Nella gotta primaria, quando vi è iperproduzione di acido urico, il problema è nella sintesi delle purine che è aumentata, e quindi aumentano i prodotti del catabolismo e cioè l'acido urico. C'è un'aumentata escrezione renale e fecale, nel tentativo di compensare, ma comunque non sufficiente per cui l'acido urico sale.

SLIDE 30

Se c'è un problema di ridotta eliminazione renale, l'uscita renale è compromessa, ci sarà un tentativo di compenso a livello intestinale, ma comunque l'acido urico aumenta.

SLIDE 31

Nel caso di una malattia linfoproliferativa, il contributo maggiore saranno gli acidi nucleici tissutali al pool miscibile dell'acido urico (nei tumori c'è aumentata sintesi di purine con aumento delle purine tissutali, cui consegue aumento del catabolismo.), e quindi aumenterà nel sangue. Anche in questo caso abbiamo aumentata escrezione renale e nelle feci.

Questi sono i 3 esempi classici da tenere presente.

SLIDE 32

L'insorgenza ci da informazioni utili. Infatti in caso d'insorgenza subito dopo la nascita abbiamo un problema enzimatico ereditario, ma è raro. Ad esempio, nella sindrome di Lesch-Nyhan abbiamo un difetto nell'enzima ipoxantina-guanina fosforibosiltransferasi (HGPRT). Sono bambini con deficit importante di carattere cognitivo, con tendenza anche all'autolesionismo. Mi ricordo un'immagine che vidi quando ero studente, in cui si vedeva questo bambino che si mangiava le mani e aveva le dita mozze.

Quando invece l'iperuricemia o le sue manifestazioni compaiono alla pubertà nel maschio e dopo la menopausa nella donna, non si tratta di un deficit enzimatico (una malattia monogenica), ma una malattia multifattoriale con il contributo di più geni e di fattori ambientali.

SLIDE 33

Questi sono i **difetti enzimatici**. Abbiamo come dicevo prima il deficit di HGPRT.

Abbiamo inoltre l'alterazione di enzimi che sono coinvolti nella sintesi delle purine, come la PRPP sintetasi o la PPRP amido transferasi.

Abbiamo altri enzimi che sono coinvolti in reazioni ossido-riduttive e che quando alterati determinano anche un sbilanciamento nella sintesi delle purine (*glutathione reduttasi e glucosio-6-fosfatasi, ndr*).

SLIDE 34

La xantina ossidasi se la misurate la trovate più alta che nei soggetti normali. Però queste valutazioni nella clinica non vengono fatte, perché di fatto se un paziente ha un'alterazione enzimatica (della xantina ossidasi) inserita in un contesto multifattoriale o meno, non cambia la diagnosi e l'atteggiamento terapeutico. Bisogna essere pragmatici: se io una cosa la so o non la so, mi cambia qualcosa? Bisogna domandarselo ogni tanto.

SLIDE 35

Arriviamo alla clinica. Se abbiamo un rettangolo che rappresenta l'iperuricemia nella popolazione generale, vi sono dei rettangoli più piccoli che rappresentano le manifestazioni cliniche, tra cui la gotta (artrite da deposito di cristalli di urato) o le manifestazioni renali, cioè urolitiasi (formazione di calcoli renali). Queste manifestazioni sono meno frequenti rispetto all'iperuricemia, cioè ci sono tante persone che hanno l'acido urico alto, ma di queste solo una parte ha le manifestazioni cliniche. Ciononostante, quando troviamo un'iperuricemia, la trattiamo perché vogliamo che i pazienti non sviluppino attacchi di gotta o calcoli renali. Da quale valore di acido urico si comincia a trattare? In realtà ognuno ha la sua idea. I reumatologi tendenzialmente sono abbastanza prudenti nell'usare la terapia ipouricemizzante, io personalmente comincio a trattare a partire da livelli di **uricemia di 8 mg/dl**. Si può discutere se trattare il paziente se presenta valori tra 7-8, ma da 8 in su secondo me è meglio mettere il paziente in trattamento, per prevenire appunto eventuali manifestazioni cliniche. Il trattamento prevede inibitori della xantina ossidasi (allopurinolo).

SLIDE 36

La gotta è una manifestazione clinica eclatante, che avviene in persone che hanno iperuricemia (anche se nel momento in cui ha l'attacco è possibile che l'uricemia non sia molto alta). È caratterizzata da un attacco artritico che si può ripresentare in altre circostanze. Di solito se il paziente è in trattamento non si ripresenta più, ma a volte può comunque ripresentarsi. Si possono formare depositi di urato monosodico in alcune zone, in particolare periarticolari (da qui l'artrite gottosa), ma anche in parenchimi, per esempio nel rene ma anche in altri (questi si chiamano tofi). Se c'è accumulo nei reni si può sviluppare una vera nefropatia interstiziale, perché avviene a livello dell'interstizio.

Se aumenta l'eliminazione renale di acido urico, per cui a livello dei tubuli c'è una quantità importante di urato monosodico che non viene adeguatamente diluita dall'acqua, urato si concentra, precipita e si formano calcoli. Quando i calcoli si muovono e vanno nelle vie urinarie, viene una colica renale molto dolorosa.

SLIDE 37-38

Per quanto riguarda l'epidemiologia dell'iperuricemia, nella popolazione abbiamo **il 2-3% (5% nei maschi e 1% nelle femmine)**. Rara nei prepuberi, in pratica si vede solo nel caso dei quei difetti enzimatici di cui vi ho parlato. Questi difetti sono legati all'X, altre forme sono autosomiche dominanti. Più comunemente però la genesi è multifattoriale (poligenica+ambiente), per cui in questi casi c'è storia familiare positiva.

SLIDE 39

Dal punto di vista clinico, abbiamo varie fasi. I pazienti possono essere asintomatici e possono avere iperuricemia riscontrata per esempio solo attraverso delle analisi. In questo caso si parla di **iperuricemia asintomatica**. Si può avere poi l'evoluzione nell'**attacco artritico acuto**, cioè l'attacco di gotta (il paziente può però rimanere tutta la vita asintomatico, non è scontato che passi

alla fase successiva). L'attacco nell'arco di qualche giorno si risolve con una totale "restitutio ad integrum" dell' articolazione interessata, e a questo punto si entra nella fase di **gotta intercritica**, cioè fra un attacco e l'altro.

In epoche precedenti, in cui non si facevano gli esami o se ne facevano di meno, oppure quando non c'erano farmaci e si usavano meno di adesso, una certa percentuale di persone sviluppava la **gotta cronica tofacea**, cioè la fase in cui si sviluppano i tofi. **In tutte queste situazioni (2,3,4 nelle slide) può esserci la formazione di calcoli renali.** Se non mettete in trattamento un paziente che ha un attacco artritico, non solo lo esponete ad avere un altro attacco, ma lo esponete anche al rischio di avere una colica renale. Per cui è opportuno trattare il paziente.

SLIDE 40

Questo è come appare un attacco artritico gottoso. **L'alluce** è la sede dove avviene più facilmente l'attacco. L'alluce è gonfio, rosso, caldo, dolente con difficoltà della persona a deambulare (tutti i caratteri dell'infiammazione rubor,tumor,calor,dolor,functio laesa). L'attacco si risolve entro qualche giorno, anche senza terapia. Se date un antiinfiammatorio, o il farmaco classico per la gotta che si chiama colchicina, l'attacco dura di meno (anche se come effetto collaterale la colchicina dà la diarrea).

SLIDE 41-42

Qua c'è l'interessamento della caviglia. Posso essere soggetti agli attacchi anche le articolazioni degli arti superiori: carpo, metacarpo, il gomito.

Questo avviene perché a livello dell'articolazione, a livello periarticolare, c'è la deposizione di cristalli di urato monosodico.

SLIDE 43-44

Qua si vede un prelievo di liquido sinoviale su vetrino. Si vedono i cristalli, qua rappresentati al microscopio a luce polarizzata. Possono essere ammassati o meno. (*vedi immagini, ndr*).

Non dovete però pensare che si faccia il prelievo di liquido sinoviale se si sospetta un attacco di gotta. Questo è un approccio diagnostico riservato a quelle situazioni in cui si sospetta un attacco di gotta ma non trovate però l'iperuricemia, oppure se avete dei dubbi che sia qualcos'altro e non un attacco di gotta.

SLIDE 45-46

Una volta che i cristalli di urato precipitano, vengono richiamati monociti e leucociti che fagocitano i cristalli, ma si rompono con rilascio degli stessi cristalli. C'è il rilascio di citochine, enzimi chemo-attrattivi con richiamo di altre cellule infiammatorie. Si attiva anche il complemento. I monociti rilasciano interleuchina 6, tnf, prostaglandine....le classiche molecole dell'infiammazione acuta.

SLIDE 47

Perché si formano i cristalli che poi precipitano? **Per variazioni del ph e della temperatura**, e per una ridotta disponibilità a livello del liquido sinoviale dei **proteoglicani**, che fungono come una sorta di protezione dal precipitare dei cristalli a livello della cavità articolare.

SLIDE 48

L'urato monosodico è più solubile quando la temperatura è più alta, lo è meno quando la temperatura scende. Questo spiega perché l'attacco artritico privilegia quelle zone più distali, meno irrorate e più esposte al freddo, come appunto le estremità degli arti inferiori. Succede molto meno a livello delle articolazioni prossimali e a livello degli arti superiori che solitamente sono più caldi rispetto a quelli inferiori.

La solubilità è influenzata dal ph, per cui se avete delle urine con ph acido la solubilità è minore, se le urine sono alcaline la solubilità è maggiore. Infatti un'altra terapia che si può fare si basa sul rendere le urine più alcaline.

SLIDE 49

La precipitazione è favorita:

- da livelli di acido urico elevati
- come dicevo da proteoglicani, basso ph e bassa temperatura, poiché questi fattori diminuiscono la solubilità dell'urato monosodico
- microtraumi, per esempio possiamo avere un attacco artritico dopo una lunga passeggiata
- (altre, il prof. non specifica, vedi slide)*

SLIDE 50

Di solito **i primi attacchi artritici compaiono nel soggetto dai 30 ai 59 anni (85% dei casi)**. Più raro che l'attacco compaia dopo, in questo caso si sospetta una forma secondaria da patologia renale o neoplastica. Nei giovani è raro, legate alle forme ereditarie.

SLIDE 51

Ci sono dei fattori scatenanti l'attacco artritico, anche **se molte volte non è chiaro cosa scateni l'attacco**. quando sono individuati, possono essere:

- farmaci
- alterazioni della dieta
- patologie intercorrenti che possono portare per esempio a disidratazione (?)

(il prof. non nomina gli altri fattori presenti sulla slide, ndr)

SLIDE 52

Come fare la diagnosi di artrite gottosa? Bisogna partire dall'**anamnesi**, per cui se un paziente riferisce vari attacchi ricorrenti, questo è suggestivo per artrite gottosa.

Se questo paziente in passato ha preso la **colchicina** e gli è passato l'attacco, oppure gliela somministrate voi e al paziente passa l'attacco, allora questo è molto suggestivo di attacco artritico gottoso. È una sorta di diagnosi ex adiuvantibus.

L'acido urico spesso lo riscontriamo alto, ma non sempre! Questo succede perché le citochine rilasciate a livello dei tessuti, hanno un'azione di stimolo sull'eliminazione di acido urico. Quindi l'uricemia, che poteva essere alta prima dell'attacco (e che magari ha scatenato l'attacco), nel momento in cui la misurate durante l'attacco la trovate normale, proprio perché a livello di quella articolazione vengono prodotte citochine che abbassano l'acido urico per aumentata eliminazione.

Ovviamente poi potete fare il prelievo di liquido sinoviale, in cui si potrà riscontrare il deposito dei cristalli. Come dicevo però che solitamente non viene fatto, perché non è indispensabile per la diagnosi.

SLIDE 53

La gotta intercritica segue il primo attacco. Passa del tempo senza che il paziente abbia altri attacchi, nella maggior parte dei casi il tempo prima che avvenga il secondo attacco è inferiore ad un anno, e se non fate nulla il paziente ne avrà di più, sempre più prolungati e frequenti, sempre più ravvicinati e che interessano altre articolazioni.

SLIDE 54

C'è quindi recidiva, in particolare se non fate nulla, e nel 60% dei casi avviene entro un anno dal primo attacco, o al massimo entro i primi due. Il grosso del problema è entro i primi due anni.

SLIDE 55

Cosa si mette in diagnosi differenziale? Altre artriti.

Ci sono delle forme di **pseudogotta**, in cui c'è deposizione di cristalli di altro tipo: calcio pirofosfato, calcio idrossiapatite, calcio ossalato. In questi casi è necessario il prelievo di liquido sinoviale altrimenti non capirete che è pseudogotta.

Ci sono forme settiche, c'è l'artrite psoriasica, ma di solito in quest'ultimo caso abbiamo anche le manifestazioni cutanee.

Ci sono altre forme di artrite e c'è **il reumatismo palindromico**, una malattia che qualcuno mette in dubbio il fatto che esista veramente. È caratterizzata da manifestazioni improvvise di dolore articolare, migrante (una volta da una parte, poi colpisce un'altra parte e così via). Non ci sono alterazioni cliniche tali per fare una diagnosi definitiva, non ci sono alterazioni di laboratorio che spingono verso una diagnosi, spesso è una diagnosi di "comodo" perché il medico non riesce a fare diagnosi di altro tipo.

SLIDE 56

L'artrite gottosa è asimmetrica, tecnicamente è una sinovite, cioè infiammazione della sinovia.

SLIDE 57-58

In alcune forme la malattia evolve verso l'accumulo di urato monosodico in alcune sedi, cioè si forma i tofi. Se non trattate il paziente, le probabilità che sviluppi dei tofi sono molto più elevate. Nei pazienti trattati di solito i tofi non si formano. I punti dove si accumula, cioè dove si formano i tofi, sono **le estremità, mani e piedi (ad esempio l'alluce)**, dove più facilmente ci sono gli attacchi artritici. Possono essere coinvolti anche **gomiti ed elice** (ovviamente non potete avere un attacco artritico all'elice). Può venir colpita anche **l'antielice, borsa prepatellare, il tendine d'Achille**.

SLIDE 59

Il professore salta la slide

SLIDE 60

Io conoscevo un famoso calciatore che aveva delle mani di questo tipo e scandagliando la sua storia clinica è venuto fuori che lui aveva difatti le coliche renali.

SLIDE 61-75

Il professore scorre le immagini aggiungendo qualche commento:

Se voi toccate la zona di accumulo sentite un nodulo duro che si muove poco o molto a seconda della sede. Se andate a tagliare il nodulo, trovate una sostanza che assomiglia molto al gesso, di colore biancastro. Se poi fate l'anatomia patologica (biopsia) avete un'inflammazione da corpo estraneo.

Se fate una xerografia trovate questo aspetto, una sorta di deposito pluriconcamerato, cioè una serie di nodulazioni confluenti nei tessuti molli, che vanno da pochi millimetri a qualche centimetro. In questi casi va in sofferenza il periostio e che ci sono delle soluzioni di continuo a questo livello: **le incisure ad alabarda**. C'è quindi una perdita d'integrità dell'osso con **fratture a scoppio**.

Un'altra cosa che potete trovare sono delle zone di ipertrasparenza all'interno delle ossa e che vengono definite **geodi** (*il prof. non spiega a cosa sono dovute*). Se voi queste persone le mettete in trattamento e lasciate trascorrere un tempo sufficiente affinché l'acido urico nel sangue si riduca e i depositi in equilibrio con l'acido urico del sangue si svuotino progressivamente, i tofi scompaiono e la radiografia è pulita. Qualche segno può rimanere ovviamente in caso di frattura e danni ossei importanti.

SLIDE76

Se fate l'anatomia patologica, ecco cosa trovate: urato monosodico al centro, cellule mononucleate e fibroblasti tutto intorno, cioè è un **granuloma da corpo estraneo**. Ne potete trovare a livello dei tessuti periarticolari, a livello sottocutaneo (tipicamente all'elice), negli organi nobili cioè cuore ma soprattutto reni.

SLIDE 77

Quando è colpito il rene potete andare incontro a fenomeni di perdita di funzione renale. Quando non c'era la terapia era molto frequente, e questi pazienti andavano in uremia e insufficienza renale terminale con necessità di dialisi. Ora con i farmaci quasi mai si arriva a questo punto.

I problemi renali sono due:

-abbiamo la sofferenza dell'interstizio perché si accumula urato monosodico e quindi si ha un quadro di nefropatia interstiziale

- si formano calcoli, e quindi abbiamo le coliche. Se c'è una massiva eliminazione tubulare di urato monosodico ci possono essere fenomeni di riempimento dei tubuli collettori renali con una vera e propria uropatia ostruttiva, un' insufficienza che potete definire post-renale.

SLIDE 78

Questa è un' immagine ad alto ingrandimento (*a sinistra*) di nefropatia interstiziale. Quest'altra è meno ingrandita (*a destra*) e potete vedere com'è scompagnata la struttura anatomica del rene con accumuli a livello dell'interstizio. Alcuni sono veri e propri granulomi, altri sono solo accumuli di urato monosodico, ma in ogni caso c'è perdita di parenchima renale, il rene quindi funzionerà di meno, filtrerà di meno e il paziente può andare incontro a insufficienza renale.

SLIDE 79

Questa immagine è autoptica. Il paziente aveva avuto una forte precipitazione di urato monosodico a livello delle piramidi renali con un quadro di nefropatia ostruttiva, con insufficienza renale acuta. Questo è quello che gli oncologi temono possa accadere quando mettono in trattamento i pazienti neoplastici: cioè una massiva distruzione di cellule, e quindi molta disponibilità di acidi nucleici che vengono trasformati in acido urico, che raggiunge i reni e può precipitare e creare una situazione di questo genere. Questa è un patologia iatrogena, quelle causate dal medico. In questo caso, se facciamo una buona profilassi con allopurinolo ad alte dosi questa cosa può essere evitata.

SLIDE 80

Per quanto riguarda i calcoli, li troviamo in un 10-15% di quelli con la gotta, nelle forme secondarie sono più frequenti rispetto alle forme primitive. Se l'uricuria è importante, è più facile ovviamente che si formino calcoli. Se l'acido urico è alto, è più facile che si formino anche in questo caso calcoli perché aumenta il carico a livello renale-tubulare. Se l'urina è acida, concentrata e negli altri casi di alterata solubilità di acido urico, si formano più facilmente i calcoli. Quando i calcoli devono uscire, mettono in sofferenza l'uretere e si genera la colica violenta. Si usano dei preparati che alcalinizzano le urine per prevenire questo, e inoltre bisogna bere molto proprio per evitare le urine concentrate. A volte i calcoli si manifestano prima dell'artrite.

SLIDE 81

Nei soggetti con la gotta potete trovare quelli con l'uricuria alta, normale o ridotta. Tuttavia questo non modifica l'atteggiamento terapeutico che di fatto è basato sullo stile di vita (cioè bere di più), sull'alcalinizzazione delle urine e soprattutto su l'utilizzo di un farmaco, l'allopurinolo che riduce l'uricemia e previene anche l'attacco acuto di gotta.

Lezione di Endocrinologia del 3/4/2014 (1)

Sbobinatore: Marchi Anna. Revisore: Bigolin Francesca.

Argomento: Diabete mellito.

Professore: .

ENDOCRINOLOGIA

Prof. Enzo Bonora

Sbobinatore: Anna Marchi

Revisore: Francesca Bigolin

DIABETE MELLITO (1a parte)

Non c'è nessuna malattia grave in medicina che capiti così spesso di vedere nella pratica medica. **Il diabete mellito è una malattia grave.** Consuma quasi il 15% della spesa sanitaria dell'Italia (10-15 miliardi di euro ogni anno).

Slide1 (S1)

Diabete mellito (DM): malattia in cui l'elemento chiave per la diagnosi è l'iperglicemia (non si può fare diagnosi di DM se manca l'iperglicemia!): l'iperglicemia è un'alterazione biochimica che marca la presenza della malattia.

L'iperglicemia c'è per due motivi (che differenziano le due varietà di DM, di tipo 1° e di tipo 2°):

- **carenza :**
- **assoluta di insulina:** nel DM di tipo 1°, malattia dal punto di vista patogenetico ed eziologico completamente diversa dal diabete mellito di tipo 2°, con cui ha in comune l'iperglicemia. E' una malattia autoimmune in cui le cellule che producono insulina vengono tutte più o meno rapidamente distrutte.
- **relativa di insulina:** nel DM di tipo 2° (difficilissimo che nel DM di tipo 2° ci sia una carenza assoluta di insulina, cioè che le β -cellule siano tutte morte)

- **inefficacia dell'insulina:** nel DM di tipo 2°: è causa dell'iperglicemia una ridotta efficacia biologica dell'insulina, cioè l'insulina non riesce ad esercitare bene il suo effetto. L'insulino-resistenza si trova anche nel DM di tipo 1°, anche se in misura minore rispetto al DM di tipo 2°, ma questa inefficacia è legata all'iperglicemia cronica, ad un fenomeno che si chiama **gluco-tossicità**. Quindi nel DM di tipo 1° non c'è, come nel DM di tipo 2°, un problema nei geni e nella funzione di organi apparati di quella persona (problema che si chiama insulino-resistenza e che è responsabile, insieme al deficit della funzione β -cellulare, dell'iperglicemia); c'è, invece, un'alterazione dell'efficacia biologica dell'insulina come conseguenza dell'iperglicemia che viene perché le β -cellule del pancreas sono distrutte da un processo autoimmune. **I difetti patogenetici del diabete sono così aggravati dalla tossicità dell'iperglicemia** perché sia la distruzione delle β -cellule che l'efficacia biologica dell'insulina fanno riferimento in parte ad un fenomeno che si chiama gluco-tossicità che è legato alla presenza di iperglicemia cronica. Si innesca una sorta di circolo vizioso.

(S2)

Il DM è una malattia conosciuta da molti anni, ovviamente non nei dettagli come la conosciamo adesso. Alcuni casi di poliuria, cioè di volume eccessivo delle urine, che erano sicuramente da ascrivere al diabete, sono stati descritti già nel 1500 a.C. circa in un papiro (di Ebers). Ovviamente allora non si sapeva a cosa fosse dovuto il problema, ma oggi possiamo supporre a causa del diabete.

(S3)

Nel 200 a.C. in India un famoso chirurgo nella vecchia India (SUSRUTA) aveva descritto persone che producevano un eccesso di urine, soprattutto di urine dolci. La presenza di eccesso di zucchero per la carica osmotica trascina le urine facendo sì che ci sia poliuria. Le urine si sono scoperte dolci perché attiravano gli insetti e gli animali e i medici le assaggiavano per poter fare diagnosi.

(S4)

Nel 2° secolo d.C. Areteo di Capadocia descrive così il DM di tipo 1° non curato: malattia terribile, non molto frequente (è vero anche oggi), con il corpo e le membra che si liquefano nelle urine (la persona moriva dopo aver urinato moltissimo ed essersi disidratata), sopravvivenza breve, sofferta e dolorosa (è vero anche adesso, perché se ad un diabetico di tipo 1° non si dà l'insulina, quella persona muore), sete irrefrenabile, i visceri sembrano inariditi per la disidratazione. I malati hanno nausea (la nausea è uno dei sintomi della cheto-acidosi diabetica). Morte entro breve tempo.

(S5)

L'insulina è disponibile per la cura del DM dal 1922. In era pre-insulinica, le persone con DM di tipo 1°, quasi tutti bambini piccoli e adolescenti, erano magrissimi perché il DM è una malattia del metabolismo dei carboidrati, ma anche dei lipidi, delle proteine perché l'insulina controlla il metabolismo di tutte e tre queste categorie: queste persone avevano per la mancanza dell'insulina un'accentuata proteolisi, un'accentuata lipolisi, l'incapacità di immagazzinare glucosio perché è l'insulina che muta il glucosio in certi tessuti e fa sì che ci sia la sintesi di glicogeno.

(S6)

Dopo qualche decade dalla comprensione della presenza di un eccesso di glucosio nel sangue e di una qualche sostanza in grado di regolarne la concentrazione ematica, probabilmente un ormone di derivazione pancreatica, intorno agli anni venti del 1900 i ricercatori Banting , Best, con l'aiuto del chimico Collip e il sostegno di Macleod provarono a vedere se un estratto di pancreas purificato, somministrato a cani privati del pancreas e resi artificialmente diabetici, potesse risolvere l'iperglicemia. In brevissimo tempo, nel 1922, visti i risultati positivi nei cani, arrivarono a produrre un'insulina purificata per la somministrazione nell'uomo e da allora è cambiata la storia del DM di tipo 1°. Banting e Macleod presero il Nobel per questa scoperta, che fu una delle più grandi scoperte della storia della medicina.

(S7/8/9)

Con la scoperta dell'insulina l'aspetto dei bambini diabetici di tipo 1° è cambiato e da situazioni di estrema magrezza, hanno iniziato ad ingrassare per il suo effetto anabolico per l'accentuata lipidosintesi e perché le calorie ingerite non vengono più in gran parte perdute attraverso le urine, ma assimilate. **Negli anni '50 sono state inventate le pastiglie per la cura del DM di tipo 2°** (fino a quel momento si dava solo l'insulina anche alle persone con DM di tipo 2°). **Dopo la scoperta di queste terapie, si sono iniziate a vedere le complicanze croniche di questa malattia perché le persone non morivano più prematuramente.**

(S10)

Dalla fine dell'800-inizi del 900 lo scenario è cambiato: allora il DM di tipo 1° era poco presente e quello di tipo 2° non tanto presente per lo scarso accesso al cibo come oggi; ai giorni nostri la maggiore possibilità di cibarsi favorisce l'obesità e conseguentemente l'insulino resistenza e le β -cellule del pancreas non riescono a compensare adeguatamente. **Oggi con la possibilità di alimentarsi quando si vuole e la sedentarietà il DM di tipo 2° sta aumentando vertiginosamente** e questa informazione viene data anche dalle riviste laiche, non solo scientifiche, tanto è un'emergenza (addirittura da alcuni **viene considerata una pandemia**).

(S11)

Proprio per il diffondersi di questa patologia in tutti i paesi del mondo, anche in paesi considerati meno ricchi e in cui da poco tempo c'è disponibilità di cibo, **la Organizzazione Mondiale per la**

Salute considera il DM di tipo 2° come una delle tre emergenze del mondo, oltre a malaria e tubercolosi.

(S12)

Nel mondo ci sono 300 milioni di diabetici. Erano 150 milioni 15 anni fa. **Si stima che nel 2030 saranno 600 milioni,** ma se il tasso di crescita resta così elevato **forse** saranno anche di più, **anche un miliardo.**

Secondo dati ISTAT (quindi dati derivanti da questionari e sondaggi telefonici, da auto-dichiarazione – probabilmente dati contenenti risposte non veritiere per eccesso o difetto, cioè persone che dicono di avere il diabete anche se non è vero o persone, probabilmente molte di più, che dicono di non averlo pur soffrendone per il timore di incorrere in problemi nell'ottenimento del rinnovo della patente o nella stipula di eventuali assicurazioni sulla vita) **erano diabetici:**

nel 1988 il 2,6 % della popolazione italiana, nel 2000 il 3,6 %, **nel 2011 il 4,9%.** Il tasso di crescita è abbastanza lineare e **se si continua così nel 2025 saranno il 7% della popolazione italiana.**

(S13)

Se andiamo a vedere dati non auto-dichiarati, le cose cambiano in peggio: **da un database contenente dati derivati dai medici generali del nostro paese risulta che siano diabetici 1,2 milioni di persone.** Nel 2003 il 4,8% e nel 2009 il 6,6% della popolazione italiana.

(S14)

Dati derivanti da studi osservazionali nei quali si è cercato specificamente il diabete (le ricette, le prescrizioni di esami, i ricoveri ospedalieri in conseguenza del diabete... tutto ciò che riguarda il diabete, al di là del non diagnosticato (che comunque non è poco) e di quello che è trattato solo con la dieta e che quindi non è rintracciabile tramite gli esami, etc.): nel 1996 2,6% della popolazione italiana, nel 2003 4,9%, **nel 2012 6,2% e si stima sarà 8,5% nel 2025.**

(S15)

Nel 2012 su **60 milioni di abitanti il 6,2% circa sono 3 milioni e 750 mila diabetici, circa 150.000 (i³/₄ 4%) con DM di tipo 1° e circa 3 milioni e 600 mila (i³/₄ 96%) con DM di tipo 2°.**

(S16)

L'incidenza del DM in Italia:

- **DM tipo 1°** \approx **2500 nuovi casi/anno** (sono rintracciabili facilmente perché si rivolgono loro al medico)
- **DM tipo 2°** \approx **250.000 nuovi casi/anno** (non sono facilmente rintracciabili, perché molti non si rivolgono al medico)

(S17)

Per trovare i nuovi casi di DM bisogna fare **screening** e questo **si fa misurando la glicemia a digiuno o, in alcuni casi, misurando la glicemia dopo carico orale di glucosio** (in persone che a digiuno non hanno una glicemia sopra la soglia diagnostica).

(S18)

In Italia (nel 2012), considerando che ci sia un diabetico ignoto ogni tre quattro noti, sono **3 milioni e 500 mila le persone con diabete noto e 1 milione e 250 mila le persone con diabete ignoto, per un totale di \approx 5 milioni di persone**. Quindi una persona ogni 12 in Italia è diabetico e quindi **il diabete interessa tutte le famiglie del nostro paese**.

(S19)

Distribuzione del DM nelle diverse classi di età (nella maggior parte dei casi **il diabete interessa le persone più avanti negli anni**):

\approx 35 anni 2,8% (quasi tutto DM di tipo 1°)

35-49 anni 7,8%

50-64 anni 25 %

65-79 anni 43,3%

\geq 80 anni 21,1%

L'età media del DM è di 67 anni (è una malattia dell'età matura; 1 su 5 ha più di 80 anni).

(S20)

Tuttavia non si deve considerare il DM un evento quasi fisiologico nell'età senile di una persona, perché si tratta di una malattia seria e come tale deve essere trattata. **La quantità di anziani col DM sta aumentando:**

(da uno studio sul diabete tenuto a Verona) nel 1986 erano il 58,9% i pazienti diabetici con più di 65 anni, **nel 2010 erano 65,1%**. Questo perché le persone vivono sempre più a lungo anche con il diabete.

(S21)

L'età di insorgenza del DM di tipo 2° è sempre più precoce:

l'età media di insorgenza era nel 1986 di 55,9 anni, mentre nel periodo 2008-2012 si è portata a 50 anni (anticipazione della diagnosi in 25 anni di circa 6 anni). **Spesso le persone in cui il DM di tipo 2° insorge prima sono persone non caucasiche, di altre etnie in cui la predisposizione genetica è molto più marcata.**

(S22)

Il DM è una malattia cronica che nel momento in cui viene diagnosticata dura tutto il resto della vita e anche se la persona poi riesce a mantenere le glicemie sotto la soglia del diabete, la malattia permane, controllata dai farmaci o dallo stile di vita. Difficile considerare un diabetico come guarito, perché basta cambi lo stile di vita e la malattia si rimanifesta. Quindi **il DM è una** malattia che parte con una predisposizione genetica che incontra un ambiente sfavorevole (quindi **malattia multifattoriale: geni + ambiente**, come l'ipertensione, la maggior parte delle dislipidemie, l'obesità, le malattie cardiovascolari), **transita attraverso una fase più o meno lunga di pre-diabete** in cui le glicemie sono già nella fase grigia tra la normalità e il diabete, **poi diventa manifesto** (e in genere quando diventa manifesto, la malattia c'è già da anni durante i quali l'iperglicemia ha già fatto danno d'organo). **Compagno poi manifeste le complicanze per i danni d'organo che possono progredire e, in una certa percentuale di casi, portare a morte il paziente.**

(S23)

Il DM in realtà non si divide solo in tipo 1° e tipo 2°, ma è un contenitore di malattie diverse tutte caratterizzate da iperglicemia:

- il grosso del contenitore (2/3) è rappresentato dal **DM di tipo 2°**;
- poi abbiamo una piccola porzione di **DM di tipo 1°** (parte dei casi non vengono riconosciuti perché diagnosticati come DM di tipo 2°);
- una piccola porzione (più o meno come il DM di tipo 1°) di un tipo di DM che si chiama **LADA (Diabete Autoimmune Latente dell'Adulto)**: mentre il classico DM di tipo 1° compare nei bambini e negli adolescenti, questa variante compare nell'adulto, dai 40 anni in su; ha un'origine autoimmune, non è eclatante nello scempenso delle glicemie alte;
- una piccola porzione è rappresentata dal **Diabete Gestazionale**, diabete imparentato strettamente con il DM di tipo 2° (il meccanismo fisiopatologico è simile, connesso all'insulino-resistenza). E' un DM che compare durante la gravidanza: prima non c'era, compare durante la gravidanza e tende a scomparire dopo il parto, ma queste persone hanno

il 30-40% di probabilità di sviluppare un DM durante il resto della loro vita, quindi è una condizione di grande rischio di diabete.

- Una piccola porzione è rappresentata da **forme di DM monogeniche**, delle quali la più nota è il **MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young)**: è una forma di DM di tipo 2° che compare presto, legato ad un disturbo genetico ben definito monogenico, con tre quattro varianti (interessa o l'enzima glucochinasi, o alterazioni di un fattore di trascrizione epatico); si riconosce solo grazie a studi genetici e si ipotizza la sua presenza perché si vede il ripetersi in tutte le generazioni della famiglia di un DM in età precoce. Dal punto di vista terapeutico non ci sono differenze rispetto agli altri tipi di DM.
- Una piccola porzione di **DM secondario ad altre malattie** come la cirrosi epatica (altera il metabolismo dei carboidrati), alcune malattie endocrine che fanno aumentare gli ormoni controinsulari (il cortisolo che aumenta nella sindrome di Cushing (adenoma surrenalico o adenoma dell'ipofisi che produce ACTH che stimola il surrene a produrre cortisolo), oppure l'acromegalia (adenoma dell'ipofisi che produce GH che è un ormone controinsulare), o un tumore delle cellule α del pancreas che produce glucagone, o un tumore della midollare del surrene che produce catecolamine), la pancreatite cronica, l'asportazione del pancreas per tumore (questo diabete non sarà né di tipo 1° né di tipo 2°, ma dovrà essere trattato con insulina come il tipo 1°).

Tutti questi sottotipi di DM vengono diagnosticati per la presenza della stessa alterazione biochimica cioè l'iperglicemia.

(S24)

Patogenesi del DM di tipo 2°: è una malattia sistemica, sia perché tutto l'organismo soffre in presenza di iperglicemia, sia perché l'origine della malattia vede il coinvolgimento di molti organi, apparati, tessuti e cellule. Non esiste DM di tipo 2° senza difetto delle cellule β del pancreas e diminuita secrezione insulinica (infatti anche con la più grave insulino-resistenza non esiste DM di tipo 2° se il pancreas riesce a compensare), tuttavia vi sono **associate**:

- **disfunzione delle cellule α del pancreas** che producono glucagone, che nel diabete sono iperfunzionanti.
- **Ridotta efficacia biologica dell'insulina nel muscolo scheletrico** (che sia un problema del recettore dell'insulina, che sia un problema post recettoriale, il muscolo capta meno glucosio, cioè trasporta meno glucosio all'interno della cellula, ossida meno glucosio, utilizza meno glucosio nella sintesi di glicogeno).
- **Il fegato produce più glucosio di quanto dovrebbe**, anche quando non serve (ad esempio dopo un pasto); questa alterazione fa aumentare la glicemia a digiuno. Anche questa alterazione è dovuta all'incapacità dell'insulina (o perché carente, come nel diabete di tipo 1° o perché inefficace come nel diabete di tipo 2°), di inibire la produzione epatica di glucosio (normalmente l'insulina inibisce la gluconeogenesi epatica e inibisce la glicogenolisi).
- **Rilascio di molecole potenzialmente diabetogene da parte del tessuto adiposo**: pazienti diabetici sono spesso sovrappeso e il tessuto adiposo è infiammato, infarcito di macrofagi e monociti che producono citochine, prodotte anche direttamente dalle cellule adipose. Le molecole prodotte dalle cellule adipose hanno un impatto negativo sulla funzione delle β -cellule o sull'efficacia biologica dell'insulina sul muscolo scheletrico.

- **Diminuzione dell'effetto incretinico dell'intestino** (l'intestino non produce in quantità adeguata ormoni GIP (GLP1 in particolare) che controllano, stimolandola, la secrezione di insulina o, inibendola, la secrezione di glucagone, quindi alterazione dell'asse entero-insulare.
- **Aumentato riassorbimento del glucosio da parte del rene** rispetto a quanto riassorbirebbe in una persona normale.
- **Alterazione di alcuni circuiti neuro-endocrini a livello di SNC** (prevalentemente nell'area ipotalamica) come ad esempio quelli che controllano la produzione epatica di glucosio, l'utilizzazione di glucosio nel muscolo scheletrico, la secrezione di insulina.

(S25)

Le **classiche complicanze del diabete** sono:

- la **retinopatia diabetica**;
- la **nefropatia diabetica**;
- la **neuropatia diabetica**;
- la **macroangiopatia diabetica**, cioè la malattia cardiovascolare.

Ma i **pazienti diabetici soffrono anche di**:

- **alterazioni della cute**, alcune delle quali diabete-specifiche, più frequentemente che nei non diabetici;
- **alterazioni dell'apparato riproduttivo**;
- **alterazioni dell'apparato osteo-articolare**, alcune delle quali quasi diabete-specifiche;
- **malattie dei polmoni**: i diabetici soffrono più spesso di polmoniti, fibrosi, BPCO rispetto ai non diabetici;
- **malattie del tubo digerente**;
- **malattie del sistema nervoso centrale** oltre alla neuropatia.

Quindi i pazienti diabetici possono avere malattie in tutti gli organi e apparati dell'organismo, più frequentemente che nei non diabetici, e queste malattie non vengono per caso, ma devono essere considerate come vere e proprie complicanze del DM.

(S26)

Data la sua complessità il diabete richiede per la diagnosi, la cura, il monitoraggio, un team molto ampio di professionisti della salute: il medico di famiglia, il diabetologo, un dietista esperto di diabete, infermieri esperti di diabete, uno psicologo esperto di diabete, un podologo esperto di

diabete, un laureato in scienze motorie per incrementare modifiche nello stile di vita che includano anche un certo incremento dell'attività fisica, e altri specialisti (oculista, nefrologo, neurologo, cardiologo, ecc.) che coadiuvino il diabetologo e il medico di famiglia nel monitoraggio, nella diagnosi e nella cura delle complicanze croniche del DM che si manifestano a carico dei vari organi.

(S27)

Il DM è una varietà molto speciale di malattia cronica, distinta dalle altre malattie croniche (per eccellenza l'osteoartrite, la patologia peptica, la BPCO, lo scompenso cardiaco) per i seguenti caratteri:

Malattia cronica	Organi coinvolti	Parametri di laboratorio	Esami strumentali	Classi di farmaci	Specialisti coinvolti	Prognosi
Osteoartrite	Scheletro	0	1	3	2	Favorevole
Pat. Peptica	Stomaco e Duodeno	0	1	2	1	Favorevole
BPCO	Polmone	0	2	4	1	Può essere sfavorevole
Scompenso cardiaco	Cuore	1	2	6	1	Sfavorevole

Diabete Mellito	Tutti	22	13	32	12	Sfavorevole
-----------------	-------	----	----	----	----	-------------

Notare quindi la peculiarità del diabete rispetto alle altre malattie croniche.

(S28)

Da dati raccolti in tutta Italia (su 11 milioni di persone) si è visto come i **diabetici ricevano in un anno molte più prescrizioni di farmaci rispetto ad un non diabetico**, molte medicine non per curare l'iperglicemia, ma le complicanze associate.

(S29)

I diabetici fanno più spesso esami di laboratorio e strumentali.

(S30)

I diabetici vengono più spesso ricoverati, per qualsiasi tipo di malattia, e la degenza è di norma più lunga rispetto ai non diabetici.

(S31)

Oggi solo l'1-2% dei diabetici viene ricoverato per complicanze acute (scompenso metabolico, chetoacidosi, sindrome iperosmolare non chetosica, il coma ipoglicemico o l'ipoglicemia grave). Tra il 2001 e il 2010 la percentuale ricoverata per scompenso metabolico acuto è scesa dal 14,4% al 7,1% e oggi è solo l'1-2%. Quindi la maggioranza dei ricoveri è dovuta ad altro.

(S32)

15,7/1000/anno diabetici vengono ricoverati per insufficienza cardiaca contro 4,3/1000/anno non diabetici;

9,3/1000/anno diabetici vengono ricoverati BPCO contro 2,6/1000/anno non diabetici; ecc. Per quasi tutte le patologie, i diabetici vengono maggiormente ricoverati rispetto ai non diabetici.

(S33)

Circa 5 diabetici su 100 in un anno si ricoverano per malattia cardiovascolare e il 20% dei ricoveri sono per una malattia cardiovascolare. Ovviamente, per portare al ricovero, sono malattie cardiovascolari gravi e le complicanze possono essere disabilitanti o addirittura fatali. Il diabete è la seconda causa di cecità e sta per diventare la prima per degenerazione maculare senile. **E' la seconda causa di dialisi o di necessità di trapianto di reni** (e sta per diventare la prima). **E' di gran lunga la prima causa di amputazione non traumatica. E' concausa importante di infarto, o sindrome coronarica acuta, e di ictus**, quindi malattie cardiovascolari. Quindi complicanze gravi che possono dare luogo ad eventi acuti e importanti che in alcuni casi sono fatali.

(S34)

Il DM causa una ridotta quantità vita che può essere valutata andando a fare una stima dell'aspettativa di vita di una persona di 50 anni. E' stata presa in considerazione l'aspettativa di vita nei cinquantenni negli USA e si è visto che un maschio senza DM ha un'aspettativa di vita di 28,8 anni, mentre con DM di 21,3 (differenza 7,5 anni); una femmina senza DM ha un'aspettativa di vita di 34,7 anni, mentre con DM di 26,5 (differenza di 8,2 anni). La riduzione dell'aspettativa di vita è dovuta alle complicanze del diabete (non solo per malattie cardiovascolari o per tumori).

(S35/36)

Nel DM il rischio di tumore è aumentato (soprattutto a fegato e pancreas, ma anche ad ovaio, colon retto, vescica, polmone). Altre cause di morte sono: malattie renali, malattie infettive escludendo la polmonite, malattie epatiche (la cirrosi viene più spesso nel diabetico), patologie dell'apparato digerente, polmonite.

(S37)

La principale causa di morte nel diabetico sono le malattie cardiovascolari (40%), le neoplasie al secondo posto, altre cause al terzo posto.

(S38)

In Italia:

- ogni 2 minuti una persona riceve una diagnosi di DM;

- ogni 7 minuti una persona con DM ha un attacco cardiaco;
- ogni 26 minuti una persona con DM sviluppa insufficienza renale;
- ogni 30 minuti una persona con DM ha un ictus;
- ogni 90 minuti una persona con DM subisce un'amputazione (fortunatamente la maggior parte delle volte di solo un dito);
- ogni 180 minuti una persona con DM entra in dialisi;
- ogni 20 minuti una persona con DM muore per una delle manifestazioni di danno d'organo descritte sopra.

• .-

(S39)

E' importante fare diagnosi precoce e cercare di fare prevenzione sia primaria (affinché non venga il diabete) che secondaria e terziaria. Per scoprire i casi di diabete non ancora diagnosticati importante è fare screening adeguati: lo screening universale non rende e il rapporto costo-efficacia è troppo elevato; **lo screening deve essere selezionato e opportunistico**, cioè il medico di famiglia deve valutare se è opportuno che il paziente che ha di fronte esegua uno screening del diabete. In generale **tutte le persone sopra i 45 anni devono fare screening indipendentemente che abbiano o meno fattori di rischio. La frequenza è ogni 3 anni se il primo screening è negativo. Devono, inoltre, fare screening le persone con meno di 45 anni ma con una o più delle seguenti condizioni con alto rischio di diabete:**

- **glicemia a digiuno o dopo carico orale di glucosio nella zona grigia** (IFG (Impaired fasting glucose, alterata glicemia a digiuno) o IGT (Impaired glucose tolerance, glicemia alterata dopo carico orale di glucosio) o l'emoglobina glicata (HbA1c) tra la normalità e il diabete -> queste condizioni vengono definite pre-diabete perché prima o poi transiteranno verso il diabete);
- **pregresso diabete gestazionale;**
- **eccesso di peso o franca obesità;**
- **presenza di una persona con DM fra i familiari di 1° grado** (genitori, fratelli);
- **presenza di ipertensione arteriosa o dislipidemia** (soprattutto quella con basso HDL o/ed elevati trigliceridi (dislipidemia aterogena));
- **presenza di malattie cardiovascolari precoci.**

Tutti questi sono **marcatori di una condizione che favorisce lo svilupparsi del DM**, condizioni che indicano una sottostante insulino-resistenza.

- **L'aver partorito un figlio con un peso superiore ai 4 kg** (è un marcatore perché in genere queste sono donne con un diabete gestazionale o con un'insulino-resistenza che ha fatto sì che fossero iper-insulinemiche e l'eccesso dell'insulina ha indotto una maggiore crescita nel feto);
- **aver avuto un basso peso alla nascita (< 2,5kg)**, basso peso per età gestazionale (non nato prematuramente!), perché si è visto che queste persone hanno difetti nell'organogenesi e nella maturazione di organi chiave e che con gli anni svilupperanno probabilmente diabete;

- **far parte di un gruppo etnico ad alto rischio** (indiani d'America, polinesiani, esquimesi (hanno un rischio molto elevato), tutta l'area nel sud del Mediterraneo (Magreb, Medio Oriente), l'India, la Cina e quasi tutti i paesi asiatici, l'Africa). Sono persone a rischio quando si trasferiscono in un contesto come quello in cui viviamo noi.

(S40)

La Diagnosi di DM si fa valutando la glicemia o l'emoglobina glicata (quella **quota di emoglobina che esposta al glucosio nel sangue, lo lega, va incontro ad un fenomeno di riarrangiamento** creando questa emoglobina definita glicata. Quanto più è il livello di glucosio nel sangue, tanto più a lungo l'emoglobina è stata esposta alla glicemia elevata e tanto più alta sarà la quota di emoglobina glicata. **L'emoglobina glicata è un parametro che ci dà informazioni sulla glicemia fino ai 3 mesi precedenti, durata della vita dei Globuli Rossi.** L'emoglobina glicata è un parametro che si usa per monitorare il paziente con diabete già noto, ma che da qualche anno viene utilizzato come criterio diagnostico per il diabete.

Questi i valori che ci permettono di fare diagnosi:

- **glicemia misurata a random (in qualsiasi momento della giornata a prescindere che la persona abbia mangiato o meno) $\geq 200\text{mg/dl}$ con poliuria e polidipsia** (in realtà si può dire che la persona abbia il diabete anche senza evidenza di sintomi e lo si può dire anche senza ulteriori misurazioni per averne la conferma);
- **glicemia a digiuno da 8 ore $\geq 126\text{mg/dl}$** : è il parametro maggiormente utilizzato; se si hanno **due misurazioni a distanza di qualche giorno $\geq 126\text{mg/dl}$** si può fare diagnosi di diabete;
- **2-h OGTT (75g) (carico orale di glucosio) $\geq 200\text{mg/dl}$** : è una misurazione che si fa sempre meno perché di non facile gestione, anche perché **richiederebbe una seconda misurazione** a qualche giorno di distanza (e che nessuno fa mai), che prevede l'assunzione di 75g di glucosio sciolti in acqua e la misurazione della glicemia a 2 ore dall'assunzione. Se il paziente ha una glicemia $\geq 200\text{mg/dl}$, è diabetico anche se la glicemia a digiuno è $\leq 126\text{mg/dl}$;
- **HbA1c $\geq 6,5\%$ in due o più occasioni**: si usa dal 2008 come criterio diagnostico.

(S41)

I segni e sintomi di diabete sono:

- **poliuria** (la persona urina molto) e **polidipsia** (la persona beve molto);
- **astenia**;
- **infezioni ricorrenti** (genito-urinarie (cistite, balanoprosite), della cute, al cavo orale(carie))
- **calo ponderale**;
- **segni e sintomi delle complicanze croniche e acute** (queste ultime nel DM di tipo 1°);
- **nessun segno.**

Oggi comunque la maggior parte delle diagnosi di DM si fa per l'evidenza di un parametro di laboratorio alterato in assenza di sintomi.

Domanda di una studentessa: Quale è la distanza tra una misurazione e l'altra della glicemia e dell'emoglobina glicata?

Risposta: per l'emoglobina glicata due mesi o tre (durata della vita dei GR), per la misurazione della glicemia a digiuno o dopo carico di glucosio dopo 1-2 giorni. **Il 2-h OGTT è poco riproducibile** perché si possono trovare delle variazioni anche del 15-20%. La glicemia a digiuno è un po' più riproducibile da un giorno all'altro.

Domanda di una studentessa: è meglio utilizzare la glicemia a digiuno da 8 ore o il carico orale di glucosio come parametro diagnostico?

Risposta: non c'è un metodo migliore o peggiore, ma solo uno più conveniente o meno conveniente, perché il 2-h OGTT è scomodo per il paziente e chi lo deve gestire: per il carico orale di glucosio la persona deve rimanere in ospedale due ore, mentre l'emoglobina glicata o la glicemia a digiuno sono semplici prelievi.

Domanda di uno studente: qual è il senso di misurare sia l'emoglobina glicata che la glicemia a digiuno se sono due parametri che da soli mi permettono di fare diagnosi di diabete?

Risposta: **non c'è necessità di fare tutti e quattro gli esami per fare diagnosi di diabete, ne basta solo uno.** Quando si è detto che il dato va confermato con una seconda misurazione, si intendeva con una seconda misurazione dello stesso parametro. In ogni caso si deve valutare il singolo caso, perché se alla prima misurazione di emoglobina glicata si trova un valore di 11, quello è senz'altro diagnostico di diabete, a meno che il laboratorio non abbia sbagliato, e non c'è necessità di ripetere una seconda volta l'esame.

Domanda di uno studente: in quali casi si decide di usare l'emoglobina glicata e in quali l'emoglobina a digiuno per fare lo screening di diabete, immaginando una diversità nei costi?

Risposta: l'emoglobina glicata avrebbe più senso, ma l'OMS ha posto il problema dei costi in paesi più poveri, dove non hanno i laboratori adeguati per misurarla ed allora in quei casi si usa la glicemia a digiuno. Però in Italia, se c'è un laboratorio affidabile e si hanno le risorse necessarie per pagare l'esame, è meglio misurare l'emoglobina glicata.

Domanda di una studentessa: **se si scopre che un paziente è in pre-diabete**, cosa si fa?

Risposta: **Si tiene il paziente monitorato nel tempo, controllando la glicemia ogni 6-12 mesi e si valuta l'emoglobina glicata** che mi dà una visione sul lungo periodo.

(S42)

Sintomi e segni specifici del DM di tipo 1° (situazione più eclatante, anche se oggi vediamo questi pazienti, che sono dei bambini o ragazzi, in fase sempre più precoce quando i sintomi non sono ancora così importanti):

- **rapido dimagrimento;**
- **alito acetoneo;**
- **imponente glicosuria e corpi chetonici nelle urine;**
- **importante disidratazione;**
- **può evolvere verso il coma diabetico con necessità vitale di insulina.**

(S43)

Emoglobina glicata vs Glicemia a digiuno (qual è il vantaggio dell'emoglobina glicata rispetto alla glicemia a digiuno?)

	Meglio HbA1c	Meglio la glicemia a digiuno
Associata a complicanze	X	
Necessario il digiuno	X	
Perturbazioni acute (dovute, ad esempio, alle condizioni in cui paziente arriva a fare l'esame: per esempio, se deve affrontare situazioni stressanti prima di giungere al laboratorio, per cui le catecolamine e il cortisolo vanno alle stelle e la glicemia si alza, o se il paziente corre prima di fare l'esame e la glicemia si abbassa conseguentemente, alterando il risultato dell'esame)	X	
Stabilità preanalitica (la provetta per la glicemia deve contenere un antiglicolitico affinché i GR non mangino tutto il glucosio contenuto nel sangue: questo antiglicolitico deve essere efficace e la temperatura di conservazione della provetta deve essere adeguata per non rendere troppo attivo il metabolismo dei GR)	X	
Standardizzazione analitica	X	

Variabilità biologica	X	
Costo (al momento è così, ma ovviamente più si diffonderà l'uso della HbA1c, meno costerà; il costo va inoltre valutato nell'ambito di una diagnosi adeguata o sbagliata, quindi non solo il costo dell'esame in sé. Ecco perché l'HbA1c è stata introdotta anche nella diagnosi di diabete)		X

L'emoglobina glicata evidenzia la cronicità perché ci parla dei due mesi precedenti, mentre la glicemia a digiuno ci dà l'indicazione solo di quella misurazione.

Ovviamente l'emoglobina glicata deve essere misurata bene.

(S44)

Le condizioni di alterata regolazione glicemica (pre-diabete):

- **glicemia a digiuno tra 100 e 125mg/dl : IFG, Impaired fasting glucose, alterata glicemia a digiuno**
- **OGTT tra 140 e 199mg/dl con glicemia \geq 200mg/dl: IGT, Impaired glucose tolerance, alterata tolleranza al glucosio;**
- **HbA1c tra 5,7 e 6,4%.**

Queste sono **tre aree di attenzione perché sono di maggior rischio di diabete.**

(S45)

Quindi:

- **a digiuno, la normalità è una glicemia fino a 100mg/dl, tra 100 e 126mg/dl escluso è alterata glicemia a digiuno, sopra i 126mg/dl compreso è diabete;**
- **dopo carico orale di glucosio con 75g di glucosio, con prelievo a due ore, la normalità è una glicemia fino a 139mg/dl, da 140 a 199mg/dl è ridotta tolleranza, sopra i 200mg/dl è diabete.**

(S46-47)

Le persone con IFG e/o IGT, rispetto a chi ha normale glicemia a digiuno o normale tolleranza al glucosio, sono a maggior rischio di sviluppare diabete e malattie cardiovascolari nel tempo (dallo studio di Brunico (10 anni di follow up), le persone con IGT hanno un rischio aumentato di tre volte di sviluppare stenosi carotidea superiore al 40% per progressione di aterosclerosi carotidea rispetto alle persone con glicemia normale; le persone con DM hanno un rischio aumentato di cinque volte).

(S48)

Quanto **maggiore** è l'indice di massa corporea (BMI) tanto **maggiore** è il rischio di DM.

Lezione di Endocrinologia del 10/4/2014 (1)

Sbobinatore: Montresor Andrea. Revisore: Bortolato Agnese.

Argomento: DIABETE (seconda parte).

Professore: .

Lezione endocrinologia del 10/09/14

Argomento: **DIABETE** (seconda parte)

Professor Bonora

Sbobinatore: Andrea Montresor

Revisore: Agnese Bortolato

Il professore informa che ha aggiunto una lezione di endocrinologia il 14/5/14 non prevista per riuscire a trattare più argomenti possibile a lezione, ndr.

La lezione fa riferimento a slides non ancora disponibili.

Classificazione eziologica classica del diabete, la distinzione più importante è da fare tra tipo I e tipo II, che rappresentano le forme più comuni di diabete:

- **Tipo I:** deficit di insulina assoluta. Due forme: forma immunomediata; forma idiopatica non immunomediata (non si trovano marcatori bioumorali di autoimmunità e manca il corrispettivo istopatologico indicativo di aggressione autoimmune delle cellule beta) che è poco comune in Italia;
- **Tipo II:** varietà di gran lunga più frequente (95%), deficit di insulina relativa, insulino-resistenza più o meno severa, deficit più o meno importante della funzione delle cellule beta pancreatiche;
- **Diabete gestazionale:** diabete che viene diagnosticato per la prima volta durante la gravidanza. Per la diagnosi si effettua l'OGTT con un modello differente da quello classico che prevede l'utilizzo di 100g di glucosio, 3 misurazioni della glicemia (0-60-120 minuti), + altri criteri diagnostici specifici (*che il prof non precisa, ndr*). Scompare alla fine della gravidanza per poi ricomparire in una buona percentuale dei casi;
- **Diabete monogenico:** il più noto e meno infrequente è il MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young), caratterizzato da alterazioni genetiche delle cellule beta pancreatiche (es: gene della glucochinasi) che determinano una riduzione dell'attività cellulare oppure da alterazioni genetiche dell'attività dell'insulina che determinano resistenza (es mutazioni a carico del recettore dell'insulina);
- **Secondarie:** rimozione del pancreas; pancreatiti croniche che distruggono sia la parte esocrina che endocrina; alcune malattie endocrine che si accompagnano a eccessiva secrezione di ormoni contro-insulari (es cortisolo nella malattia di Cushing, GH nell'acromegalia); sostanze tossiche (allossana, streptozotocina, tossici ambientali, farmaci); infezioni; sindromi genetiche (sindrome di Down, Turner, Prader-Willi); rare forme legate a autoanticorpi contro il recettore dell'insulina (in alcuni casi invece questi anticorpi possono attivare il recettore e causare ipoglicemia).

Diagnosi differenziale tra diabete tipo I e diabete tipo II:

- **Età:** il tipo I compare di solito prima dei 20 anni; man mano che si va avanti con l'età è tanto più improbabile che una persona che sviluppa iperglicemia abbia il diabete tipo I, anche se non è impossibile (*il prof cita un caso di diagnosi di diabete tipo I in un paziente di 80 anni*). Il tipo II compare nell'età adulto-senile, molto frequentemente nelle persone oltre i 60-70 anni; man mano che si va avanti con l'età maggiore è il rischio di sviluppare diabete tipo II perché si altera il meccanismo omeostatico (l'insulina funziona meno, le cellule beta pancreatiche ne producono meno). Negli ultimi tempi si assiste a una progressiva riduzione dell'età di diagnosi di diabete tipo II per aumento dell'obesità, dell'eccessivo introito calorico, della sedentarietà nella società del "benessere". Va ricordato inoltre che esistono particolari etnie (anche in Italia, essendo ormai la nostra società multietnica) che presentano un aumento del rischio di sviluppare diabete tipo II per predisposizione genetica.
- **Peso corporeo:** il paziente con il tipo I di solito è normopeso o al momento della diagnosi spesso è sottopeso (per la mancanza di insulina). Il tipo II è di solito una persona sovrappeso o francamente obesa.
- **Familiarità:** il paziente con il tipo I tipicamente non ha parenti con diabete (anche perché spesso la diagnosi si fa in giovane età e i genitori sono giovani-adulti e magari non hanno ancora sviluppato diabete tipo II, che comunque non centra nulla con la predisposizione genetica del diabete tipo I). Il soggetto con diabete di tipo II tipicamente ha spesso anche più di un parente prossimo con diabete.
- **Esordio:** Il diabete di tipo I è rapido, spesso con sintomi eclatanti (poliuria, polidipsia, ecc.); nel giro di pochi giorni si passa da totale benessere a grande malessere e sofferenza, si può anche andare in contro a coma da chetoacidosi diabetica. Il tipo II è lento, progressivo, insidioso, mancano sintomi eclatanti. Spesso la diagnosi di diabete tipo II si fa per riscontro casuale durante indagini di laboratorio di glicemia sufficiente per porre diagnosi, senza che il soggetto abbia alcun disturbo.
- **Chetonuria alla diagnosi/esordio:** in tutti i casi dubbi tra tipo I e tipo II questa è la prova decisiva che permette di discriminare tra una forma e l'altra. L'indagine utilizza il dipstick nel campione d'urina: se è presente chetonuria allora il diabete è di tipo I, altrimenti è di tipo II.
- **Complicanze croniche:** il tipo I non ha mai complicanze croniche, in quanto è una malattia che dura qualche settimana/mese e l'iperglicemia non può aver già determinato un danno d'organo. Tipo II spessissimo presenta danno d'organo alla diagnosi, soprattutto se cercato con metodiche sofisticate.

- **Carenza di insulina:** Il tipo I è caratterizzato da carenza assoluta: se misuro l'insulina prima della terapia (dopo ovviamente non avrebbe senso) troverei valori intorno a 0; dopo la terapia per capire se le cellule beta producono qualcosa si misura il C-peptide e si trovano valori decisamente bassi; con la progressione della malattia il C-peptide diventa indosabile. Il tipo II ha invece carenza relativa: c'è sempre una produzione di insulina e C-peptide e spesso sono anche abbondanti (mediamente a digiuno più alti di quelli che troverei nel soggetto non diabetico), questo perché l'iperglicemia stimola la cellula beta pancreatica a produrre più insulina. E' comunque presente una carenza, perché senza carenza non viene il diabete. Un soggetto con una mutazione genetica nel recettore insulinico (che determina una riduzione della risposta all'insulina) non svilupperà diabete fintanto che l'aumento della produzione di insulina riesce a compensare questa ridotta risposta. In questo soggetto il diabete comparirà quando andando avanti con gli anni le cellule beta pancreatiche non riusciranno più a produrre così grandi quantità di ormone, necessarie a compensare la ridotta risposta del recettore.

Esami di laboratorio utili per approfondire la situazione clinica del paziente con nuova diagnosi di diabete e per il monitoraggio della situazione metabolica e dell'eventuale danno d'organo:

- **Glicemia a digiuno;**
 - **glicemia circadiana a casa** (misurato con il glucometro), utile non per la diagnosi, quanto per il monitoraggio;
 - **Chetonuria;**
 - **chetonemia** (scarsa utilità);
-
- **HbA1c**, indice della glicemia media dei 2 mesi precedenti (utile per la diagnosi e monitoraggio);
-
- **Insulina e C-peptide** di base o dopo stimolo, utile nei casi dubbi tra diabete tipo I o II, e quando nel tipo II voglio studiare la funzionalità residua beta cellulare;
-
- **Auto-anticorpi anti-GAD/anti-gluttammico deidrogenasi** (IA2/fosfotirosina, ICA/isletcellantibodies), usati per confermare l'autoimmunità quando c'è il sospetto di diabete di tipo I e talvolta in soggetti con diagnosi di diabete di tipo II ma che sospettate avere invece la forma LADA (*il prof dice "Late onsetAdultDiabetes Autoimmune", su internet ho trovato "Latent autoimmune diabetes of adults", ndr*);

- **Profilo lipidico**, utile per capire se c'è aumentato rischio di malattia cardiovascolare. Nel paziente diabetico il colesterolo deve essere molto più basso che nel paziente non diabetico;
- **Creatinina**, dalla quale si può ricavare il filtrato glomerulare, utile per valutare la presenza o meno di danno d'organo a livello renale;
- **Microalbuminuria**, da misurare come la creatinina 1-2 volte/anno, per valutare ancora la funzionalità renale; la positività a questo test è tipico della nefropatia diabetica anche se non esclusiva.

Alla diagnosi e poi come monitoraggio periodico vanno eseguiti anche **esami strumentali**:

- **Visita oculistica**, esame del fundus oculi ed eventuale fotografia retinica durante fluorangiografia;
- **ECG** a riposo o sotto sforzo, **scintigrafia miocardica**, **ECO-cardio**;
- **ECO-tsa**, le carotidi danno un quadro dello stato generale arterioso;
- **ABI** (AnkleBrachial Index), rapporto tra le pressione caviglia-braccio: quando questo è $<0,9$ c'è sicuramente una arteriopatia agli arti inferiori; quando è $>1,3$ c'è una certa rigidità della parete arteriosa. Entrambi sono segni di vasculopatia;
- **ECO-doppler vasi**;
- **Angio-RMN, Angio_TAC**;
- **Biotesiometria e monofilamento**: sono esami che esplorano la sensibilità. Il monofilamento è un filamento di teflon montato su uno strumento usato per toccare la pianta del piede in 5 punti e testare la sensibilità. La biotesiometria tramite uno stimolo vibratorio studia la sensibilità vibratoria. Entrambi sono utilizzati nello screening della neuropatia diabetica.
- **Test di funzione del sistema nervoso autonomo**: esplorano la parte cardiovascolare di quest'ultimo. Ad esempio indaga come cambia la frequenza cardiaca da clino a ortostatismo, oppure durante la manovra di Valsalva;
- **ECO-addome**, questo perché spesso i diabetici tipo II presentano steatosi epatica (che può evolvere verso la cirrosi).

Complicanze croniche classiche (in realtà ogni organi e apparato risente del danno da iperglicemia cronica). Distinguiamo 3 categorie:

- **Macroangiopatia**, equivale ad una accelerazione del processo di aterosclerosi, con manifestazioni a carico di cuore, cervello..

- **Microangiopatia**, interessa i piccoli vasi come quelli dell'occhio in particolare la retina, rene in particolare il glomerulo, nervi;
- **Piede diabetico**, in quanto è un mix tra macro- e micro-angiopatia + infezione.

Spesso alla diagnosi sono già presenti complicanze, questo perché di fatto il diabete tipo II è preceduto da una fase in cui la glicemia è già elevata ma ancora non tale da permettere di porre diagnosi di diabete, ma quanto basta perché si crei danno d'organo, soprattutto quello macrovascolare. Poi vi è una fase successiva al prediabete in cui vi è già diabete ma ancora non è stata fatta diagnosi perché il soggetto sta bene e non effettua esami di laboratorio.

Uno studio recente conferma che il ritardo medio nella diagnosi di diabete tipo II è 6 anni.

[il prof commenta un grafico sulla prevalenza delle complicanze nella storia clinica di un diabetico, ndr] Il paziente non diabetico non sviluppa retinopatia. Nel paziente diabetico tipo II, la retinopatia inizia già negli anni in cui ancora non è stata effettuata la diagnosi e l'iperglicemia ha determinato un iniziale danno d'organo. Se la glicemia non viene posta sotto controllo, la retinopatia dopo 20-30 anni di malattia la si ritrova potenzialmente nel 100% dei soggetti, ovviamente con vari gradi di gravità da paziente a paziente.

Al momento della diagnosi di diabete tipo II i soggetti che non hanno danno d'organo sono il 20%, l'80% invece presenta già danno, che ovviamente dovrà essere cercato con gli esami strumentali e di laboratorio già menzionati.

Tra i soggetti che presentano già danno d'organo alla diagnosi il 10-15% microvascolare, 40% macrovascolare, 35-40% micro e macrovascolare.

Ancor più nello specifico circa 8% presenta una cardiopatia ischemica, 22-23% placche alle carotidi significative, 30% placche alle femorali, 40% ha alterato rapporto tra pressioni caviglia-braccio (per cui è già presente una arteriopatia agli arti inferiori significativa).

A Verona l'età media di diagnosi di diabete tipo II è 50 anni.

Domanda di uno studente: "come si misura la pressione alla caviglia? Risposta: ci si può riuscire con lo sfigmomanometro ma talvolta è difficile, si utilizza quindi un mini-doppler che permette di misurarla.

Nello specifico delle lesioni microvascolari alla diagnosi: 8% retinopatia; 20% nefropatia; la più frequente però è la neuropatia soprattutto autonoma (30%);

Alterazioni del filtrato glomerulare: riduzione <60ml/min nel 5%; 13% microalbuminuria, 1% macroalbuminuria.

A causare danno d'organo non è spesso solo l'iperglicemia ma a questa si aggiunge la dislipidemia, l'ipertensione e il fumo di sigaretta. Circa il 20% dei pazienti diabetici fuma, smettendo di fumare questi pazienti otterrebbero un beneficio maggiore di quello derivante da un buon compenso del diabete, dal controllo della dislipidemia o dell'ipertensione.

Oltre ai fattori appena citati ne esistono anche altri che nel diabetico di tipo II aumentano il rischio cardiovascolare: obesità centrale; adiposità (alterata regolazione di funzioni fisiologiche che divengono patologiche a livello dell'adipocita); lipotossicità e glucotossicità (che alterano la funzione delle beta cellule, aggravano l'insulino-resistenza, causano danno d'organo); disfunzione endoteliale; infiammazione; stress ossidativo; iperuricemia; steatosi epatica; trombofilia. Ognuno di questi fattori presenta dei possibili marcatori circolanti che però non ha senso andare a dosare perché non significativi per valutare il rischio di complicanze sistemiche (per questo sono sufficienti i valori di glicemia, pressione, quadro lipidico, abitudine al fumo).

Fattori di rischio non glicemici classici fra i diabetici tipo II: l'80% dei diabetici è insulino-resistente, il 90% è iperteso, l'80% ha una dislipidemia (basso HDL e/o alti trigliceridi), il 40% ha il fibrinogeno aumentato o altre alterazioni dei parametri della coagulazione, il 20% fuma.

Per prevenire le complicanze bisogna: tenere la glicemia controllata, migliorare il profilo lipidico, correggere l'ipertensione, cercare di ridurre lo stato trombotico, abolire il fumo di sigaretta.

Chi ha il diabete in particolare tipo II, che dunque ha un maggior rischio di complicanze e solitamente ha un'età avanzata, o il soggetto con diabete tipo I da un bel po' di anni dovrebbe infatti prendere farmaci per controllare la glicemia, la pressione, l'assetto lipidico, ridurre la trombofilia, smettere di fumare.

MACROANGIOPATIA

[il prof mostra un'immagine di una sezione di arteria coronaria occlusa da un trombo e un'immagine di una aorta, ndr] Il trombo si è formato su una placca che probabilmente si è rotta o ulcerata e ha determinato l'infarto fatale al paziente. L'aorta si presenta piena di placche e si è rotta.

Domanda di uno studente: i fattori di rischio associati all'iperglicemia sono determinati dall'iperglicemia stessa o sono indipendenti? Riposta: qualcuno è determinato da essa, qualcun

altro no. Ovviamente il fumo no; la pressione alta è indipendente ma l'iperglicemia attraverso il danno d'organo può aggravarla (ad esempio attraverso meccanismi renali, l'insulino-resistenza, l'obesità); la dislipidemia invece è connessa al fenomeno dell'insulino-resistenza (perché a livello epatico determina una alterazione del metabolismo delle lipoproteine, mentre a livello periferico determina una alterazione del catabolismo delle lipoproteine); l'iperglicemia induce una serie di alterazione dei parametri coagulativi in senso trombofilico.

I pazienti con diabete presentano un aumentato rischio di malattia cardiovascolare (studio di Framingham): il rischio relativo di malattia coronarica rispetto a un non diabetico è 2x negli uomini, 4x nelle donne; l'ictus invece ha un rischio 3x uomini, 2x donne; claudicatio: 3x uomini, 8-9x donne; scompenso: 6x uomini, 10-12x donne; malattia cardiovascolare in generale: 2-3x uomini, 4-5x in donne diabetiche rispetto a donne sane.

Di fatto essere donna configura un aumento relativo di rischio quando si ha il diabete ancora maggiore di quello che accade nell'uomo; in termini assoluti sono più gli uomini ad avere infarti e ictus rispetto alle donne ma studiando il rischio relativo il rapporto si inverte (perdono il vantaggio del fatto di essere donne con gli estrogeni come probabile fattore protettivo).

Interazioni tra fattori di rischio: una persona senza il diabete, con colesterolo basso, con pressione normale, che non fuma, a 50 anni ha un rischio di contrarre nei successivi 8 anni una malattia cardiovascolare del 2%. Il diabete da solo aumenta il rischio di poco, circa 3%; il problema è che il diabete non viene mai da solo. Quando infatti il diabete si presenta in combinazione con altre alterazioni si avrà che: insieme all'ipertensione il rischio aggiuntivo è dell'8%; se a questa aggiungo anche l'ipercolesterolemia c'è un importante aumento; se aggiungo anche il fumo di sigaretta andiamo a 46%.

Il paziente diabetico senza precedenti eventi cardiovascolari presenta lo stesso rischio cardiovascolare di una persona senza il diabete che ha già avuto un evento (questa persona ha un elevatissimo rischio di andare in contro ad un secondo evento, è in prevenzione secondaria).

Analizzando i diabetici italiani a 65 anni: il 15% ha già avuto un evento cardiovascolare (infarto o rivascolarizzazione coronarica); il 10% ictus o ha subito una tromboembolectomia a livello delle carotidi per placche importanti (stenosi <80%); il 5% ulcera o gangrena al piede, amputazione o rivascolarizzazione (il piede diabetico rappresenta una delle conseguenze peggiori in termine di riduzione della qualità della vita del paziente diabetico. Bisogna sempre controllare i piedi dei pazienti, soprattutto se diabetici).

Le carotidi danno buone informazioni sullo stato generale del sistema arterioso sistemico. Lo studio di Brunico ha evidenziato: ispessimento/placche di qualsiasi tipo nell'80% dei diabetici maschi e nel 70% delle donne diabetiche; i soggetti con IGT ("prediabete") sono a metà strada: il danno macrovascolare è già presente; l'arteriopatia obliterante agli arti inferiori è presente in circa il 10%;

lesioni severe vascolari agli arti inferiori in circa il 10%; lo studio tramite ABI evidenzia una vasculopatia agli arti inferiori nel 30% dei casi.

I pazienti diabetici che avranno problemi vascolari coronarico o cerebrale (infarto o ictus) secondo dati italiani: in 10 anni 1 uomo su 8 e 1 donna su 16 avrà un evento coronarico o dovrà essere rivascolarizzato, e tra quelli che avranno un evento questo sarà fatale più spesso rispetto al non diabetico; in 10 anni 1 uomo o donna su 16 avrà un ictus, che sarà fatale più spesso rispetto al non diabetico.

Cardiopatía silente: i diabetici tipo I o II che hanno un ECG di base normale, non presentano disturbi, dolore, angina, se indagati con un ECG da sforzo o ECO stress o scintigrafia miocardica sotto stress mostreranno una cardiopatía silente (>20% nel diabetico tipo I, >30% nel diabetico tipo II). Tenendo presente che circa il 20% dei diabetici di tipo II ha una cardiopatía manifesta, sommando a questo il 30% dei soggetti con cardiopatía silente raggiungiamo il 50%: dunque uno su due ha un questo problema (questo è il motivo per cui oggi si mettono in terapia con statine praticamente tutti i diabetici anche con assetto lipidico ancora nella norma, proprio per questo rischio intrinseco di evento cardiovascolare).

MICROANGIOPATIA

Rene

[*il prof mostra immagini di glomerulo renale in corso di nefropatia diabetica, ndr*] Si nota l'ispessimento del mesangio, delle membrane basali, alterazioni dei podociti. Sono alterazioni diabete-specifiche: posso trovare i noduli di Kimmelstiel-Wilson. L'integrità del glomerulo è perduta, filtrerà meno o nulla con globalmente una riduzione progressiva della funzione renale testimoniata dal fatto che la creatinina comincia a salire. La filtrazione glomerulare si ritrova ridotta in una buona percentuale di diabetici.

Arrivati a un certo punto si avrà anche perdita di proteine, con passaggio da microalbuminuria (30-300mcg/die) a macroalbuminuria (>300mcg/die).

La perdita di proteine e la riduzione della filtrazione determinano ritenzione idrica con passaggio di liquidi nell'interstizio ed edema degli arti inferiori.

Tipicamente i soggetti con macroalbuminuria sono diabetici con 10-12 anni di storia di malattia. Circa il 30% dei diabetici con lunga storia di malattia presenta micro o macroalbuminuria.

Stratificando i pazienti in base al filtrato glomerulare a 12 anni di media di malattia: 15-17% presenta un VFG tra 30 e 60ml/min; 2-3% presenta <30ml/min.

Combinando questi dati si stima che circa il 70% dei soggetti con diabete presenta una riduzione della funzione renale.

Domanda di uno studente: questi dati si riferiscono a pazienti trattati o non trattati? Risposta: soggetti trattati, bisogna tenere presente che il ritardo della diagnosi permette all'iperglicemia di determinare già un danno organico.

Domanda: con il trattamento non riusciamo a bloccare la progressione/comparsa delle complicanze? Riposta: con il trattamento ci può essere uno stop o un rallentamento della progressione. Nel diabete tipo I si sono osservate anche sostanziali guarigioni trattando i soggetti con trapianto di pancreas (es: ottimo recupero di integrità anatomica a livello renale). Dunque una certa quantità di danno è reversibile, ma probabilmente superata una certa soglia il danno diviene irreversibile. Il danno a livello vascolare difficilmente si recupera, invece il danno retinico e soprattutto renale (almeno inizialmente) può essere recuperato.

Per queste ragioni l'obiettivo principale è prevenire le complicanze o bloccare/rallentare la progressione, la regressione è difficilmente ottenibile.

Bisogna tenere presente che la funzione renale nei soggetti diabetici soprattutto anziani è molto labile, infatti può precipitare quando i pazienti hanno febbre, diarrea, vomito o magari bevono meno (tipico dell'anziano) o prendono determinati farmaci (che possono alterare ulteriormente la funzionalità renale come FANS o ACEi). Il diabetico dunque ad un certo punto non potrà più assumere quei farmaci.

Un tempo la storia naturale della nefropatia diabetica era: il 40% sviluppava microalbuminuria, il 20-30% era macroproteinurico, il 15% uremico e necessitava di dialisi.

A differenza della retinopatia, l'incidenza cumulativa non raggiunge il 100% dopo molti anni di malattia; questo significa che vi sono persone particolarmente predisposte a sviluppare proteinuria e persone che sono in qualche modo protette da questa complicanza diabetica.

La situazione nel tempo è migliorata: rispetto agli anni 60 oggi i diabetici vengono curati molto meglio, dunque il rischio di sviluppare complicanze è inferiore. Oggigiorno però vi sono comunque molti diabetici in dialisi per un aumento dei numeri assoluti di soggetti diabetici anche se questi vengono trattati meglio: anche se oggi il rischio di un diabetico di andare in dialisi si è ridotto dell'80%, il numero di soggetti in dialisi è comunque maggiore rispetto a 40 anni fa.

In media nel reparto di dialisi circa il 20% dei soggetti è diabetico; il diabete è la seconda causa di dialisi dopo le vasculopatie.

Occhio

Il fondo dell'occhio indagabile con l'oftalmoscopio può mostrare:

- retinopatia non proliferante: forma più benigna di retinopatia, caratterizzata da emorragiole, microaneurismi, essudati duri o cotonosi dovuti ad aumentata permeabilità dei vasi per alterazioni della parete vasale;
- retinopatia proliferante, spesso anche con maculopatia: forma più avanzata, caratterizzata da stravasi ematici, essudati, tralci di neovasi che originano dalle arcate vascolari e che si trascinano dietro tessuto connettivo e fibroso che altera la struttura retinica. I neovasi sono anche particolarmente fragili, possono rompersi causando emorragia che può determinare la perdita della normale capacità visiva nella porzione di retina dove si localizza l'emorragia. Questi pazienti sono soggetti con maggior frequenza a emovitreo, distacco di retina.

Il diabete aumenta di 25x il rischio di cecità; rappresenta la seconda causa di cecità "legale" in Italia dopo la degenerazione maculare senile.

Soggetti con circa 10 anni di malattia, da dati di Verona: all'oftalmoscopio circa il 15% presenta retinopatia non proliferante, 5% retinopatia proliferante; alla fotografia retinica circa il 25% ha una retinopatia non proliferante, il 7-8% retinopatia proliferante.

Dunque circa il 30% dei diabetici presenta alterazioni retiniche (simile alla situazione della nefropatia).

Il diabete tipo I è maggiormente associato a retinopatia (40%) rispetto al diabete tipo II.

-

Nervi

La neuropatia diabetica si può manifestare con differenti quadri clinici a seconda che venga interessato il versante somatico o quello autonomo e a seconda che vengano interessati ad esempio i nervi di entrambi gli arti inferiori o uno solo o più nervi cranici.

Neuropatia subclinica: si può mettere in evidenza utilizzando test elettrofisiologici o cercando alterazioni in soggetti che dichiarano di non avere alcun disturbo, ad esempio studiando la velocità di conduzione motoria, utilizzando test autonomici (esempio: valutare la variazione di frequenza cardiaca tra clino e ortostatismo), con test di sensibilità caldo-freddo.

Neuropatia clinica: ad esempio un soggetto con polineuropatia distale simmetrica sensitivo-motoria racconta di avere formicolii ai piedi, sensazione di aver calze/scarpe anche se non le indossa, sensazione di camminare su qualcosa di non liscio, sensazione di piede caldo.

Possono essere interessate le grandi fibre, le piccole fibre oppure ci sono forme miste.

Forme focali: un unico nervo è pesantemente interessato.

Mononeuropatia: es ptosi palpebrale monolaterale per paralisi del III NC; es ipotrofia muscolare monolaterale di un gruppo di muscoli della mano per paralisi del nervo radiale.

Indagando la neuropatia somatica con lo studio della sensibilità vibratoria o delle alterazioni dei riflessi (con il martelletto) si osserva che fra diabetici di tipo II e alcuni di tipo I con età media di 56 anni e durata media di malattia 12 anni la prevalenza è del 50-60%.

Dunque la neuropatia è l'alterazione più frequente.

Neuropatia autonoma clinica: alterazioni a livello cardiovascolare (es: tachicardia fissa, ipotensione ortostatica), alterazioni della funzione pupillare, gastrointestinale (con episodi di gastroparesi, stipsi, diarrea, incontinenza), genitourinaria (incontinenza, ritenzione idrica), disfunzione sessuale (sia nel maschio che nella femmina), sudomotoria (es: sudorazione al viso durante i pasti, cute del piede particolarmente secca che si fessura), ipoglicemia inavvertita (da riduzione dell'attività simpatica).

Domanda di uno studente: differenza tra polineuropatia e mononeuropatia multipla? Risposta: la polineuropatia indica il coinvolgimento di tutti i nervi, la multineuropatia indica il coinvolgimento di 2 o più nervi maggiori interessati in più sedi.

Domanda: la polineuropatia è solo sensitiva o anche motoria? Risposta: generalmente sono forme miste, motorie e sensitive.

Sempre per indagare la neuropatia autonoma a livello cardiovascolare si può effettuare il monitoraggio ECG durante l'esecuzione della manovra di Valsalva: il soggetto normale durante la manovra presenta un aumento della frequenza che poi si normalizza alla fine della stessa; il soggetto con neuropatia autonoma anche durante la manovra presenta frequenza più o meno uguale a quella di partenza.

I soggetti con stasi gastrica conseguente a gastroparesi diabetorum quando mangiano lamentano una sensazione di ingombro, di non digerire.

Circa il 40% dei diabetici presenta neuropatia autonoma.

Piede

Deformità delle ossa, alterazioni della cute o degli annessi, calli, sono tutte situazioni che predispongono al piede diabetico e sono presenti nel 30% dei diabetici. L'ulcera è presente in circa il 5%.

Circa il 15-20% dei diabetici nel corso della vita avrà un problema ai piedi.

Nel mondo (dati OMS) ogni 20 secondi avviene un'amputazione a causa del diabete.

[il prof mostra rapidamente diverse immagini, ndr] Le ulcere calcaneari guariscono difficilmente, il piede deve essere messo in posizione di scarico senza appoggiarci il peso. Gangrena secca, gangrena umida (spesso queste lesioni compaiono per traumi lievi, come sbattere il piede contro un oggetto); spesso per guarire si rende necessaria l'amputazione.

Domanda di uno studente: in soggetti con piede lesionato in tal modo come può non essere diagnosticato il diabete? Risposta: delle volte questi soggetti presentano glicemie non molto elevate, per cui si riconosce una patogenesi mista. Spesso il paziente riferisce che per passare da un piede integro a un piede con lesione avanzata sono stati sufficienti pochi giorni.

[altre immagini, ndr] Lesioni cutanee specifiche di diabete: *[audio incomprensibile]* diabetorum.

Le onicomicosi sono più frequenti nel diabetico rispetto al soggetto sano, queste a livello dei piedi possono rappresentare anche il primum movens per lesioni maggiori. Micosi sottomammarie, vulvovaginite micotica, balanopostite da candida.

Tutte queste patologie sono tanto più frequenti tanto più è alta la glicemia.

Uno studio inglese ha dimostrato che controllando la glicemia si ha una riduzione del rischio di complicanze croniche; inoltre ha evidenziato anche che tanto più alto era il valore di HbA1c nel corso degli anni di osservazione tanto più c'erano complicanze microvascolari (tipiche del diabete), con andamento quasi lineare; le complicanze macrovascolari sono presenti anche in soggetti non diabetici (non sono diabete-specifiche), ma nel diabetico sono più frequenti.

Nel trattamento del paziente diabetico l'obiettivo è il controllo della glicemia:

- <7% di HbA1c (53 mmol/L), nella maggioranza dei pazienti diabetici;

- <6,5% di HbA1c (48 mmol/L), nel soggetto con nuova diagnosi di diabete magari giovane e con basso danno d'organo;
- 7-8% di HbA1c, nel soggetto anziano, fragile, con complicanze già presenti.

La lezione termina ora, diversi studenti pongono domande al professore, l'audio però è disturbato dunque riporto solamente le risposte del professore:

Risposta domanda 1: la neuropatia dolorosa dà molte soddisfazioni dal punto di vista della riuscita terapeutica. Può comparire anche in soggetti con alterazioni non importanti però spesso si riesce a farla regredire.

Risposta domanda 2: nel diabete tipo I le complicanze macrovascolari in termini assoluti sono meno frequenti perché le persone sono più giovani, ma il rischio relativo è maggiore rispetto al diabete tipo II.

Lezione di Endocrinologia del 23/4/2014 (1)

Sbobinatore: Serafin Angela. Revisore: Caravati Andrea.

Argomento: Patogenesi e fisiopatologia del diabete mellito.

Professore: .

Professore: Enzo Bonora Sbobinatore: Angela Serafin Revisore: Andrea Caravati

DIABETE MELLITO: PATOGENESI E FISIOPATOLOGIA

Origine del diabete

Il Diabete di tipo 1 e di tipo 2 sono malattie diverse, accomunate da iperglicemia e difetto endocrino di carenza di insulina; quest'ultima è severa nel diabete tipo 1, meno severa nel tipo 2.

DIABETE TIPO 1: distruzione autoimmune delle cellule β pancreatiche che producono insulina, con carenza **assoluta** di insulina e quindi necessità di insulina per vivere. Cosa scateni l'autoimmunità è ancora un punto di domanda, esiste un'eterogenità patogenetica. Virus? tossici? ambiente? molte sono le ipotesi..

DIABETE TIPO 2: insufficiente secrezione di insulina (altrimenti non si ha diabete tipo 2!!). Di solito è una carenza **relativa**, mentre nel tipo 1 la misurazione di insulina o c-peptide è pari a zero,

qui trovate insulina circolante che però è inferiore rispetto a quella necessaria. C'è una concomitante riduzione dell'efficacia biologica dell'insulina (**insulino-resistenza**).

L'insulino-resistenza è comune a molte altre condizioni cliniche:

–condizioni endocrino metaboliche: obesità, prediabete, Sindrome metabolica, acromegalia, Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, aumento degli ormoni controinsulari

– ma anche : scompenso cardiaco, cirrosi epatica, sindrome nefrosica, malattie

reumatologiche

Se fate la prevalenza di tutte queste condizioni cliniche in cui c'è insulino- resistenza nella popolazione generale, alla fine risulta che 1 persona su 2 ha insulino-resistenza, cioè ha a che fare con la selezione naturale dei geni associati all'insulino-resistenza.

DIABETE TIPO 2

Malattia molto diffusa, tanto da far pensare che ci sia stata una selezione naturale dei geni che un tempo favorivano la sopravvivenza; oggi l'interazione con un ambiente sfavorevole (abbondanza di cibo e sedentarietà) porta allo sviluppo della malattia. Sono chiamati geni parsimoniosi (“**thrifty genes**”). Si è inseguito per molto tempo l'identificazione del gene responsabile del diabete; in realtà non è coinvolto un solo gene, ma è una **malattia multigenica**.

SELEZIONE NATURALE

Gli individui insulino sensibili progressivamente sono diminuiti, mentre quelli insulino resistenti sono aumentati nella popolazione generale. Perché?

Per molti anni questi geni erano un vantaggio; sono diventati svantaggiosi per così tante persone solo nell'ultimo centinaio di anni.

Vantaggiosi: quando le risorse alimentari erano scarse.

– individui con resistenza insulinica: l'insulina inibisce meno la produzione epatica di glucosio e spinge meno glucosio nei tessuti periferici. Viene così salvaguardato l'afflusso di glucosio al cervello e il soggetto non va in deficit e vive.

–Individui insulino sensibili: l'insulina inibisce molto la produzione di glucosio,

stimolando l'uso dello stesso. In condizioni di risorse alimentari scarse può andare in deficit energetico a livello cerebrale a cui può seguire morte per ipoglicemia.

Non vale solo per il cervello, immaginate anche tutti gli altri tessuti che hanno bisogno di energia.

Svantaggiosi: in condizioni di risorse alimentari abbondanti.

– individuo insulino sensibile: la diminuita produzione di glucosio nel fegato e l'aumento dell'uso nei tessuti periferici, soprattutto nel muscolo scheletrico, permette di mantenere la normoglicemia

– individuo insulino resistente: l'aumento di produzione di glucosio epatico (il fegato e meno inibito) e il diminuito utilizzo nei tessuti periferici (entra più glucosio nel sistema e ne esce meno) causa l'iperglicemia e quindi il diabete.

Il ruolo della GENETICA è stato visto con:

– studi su gemelli: 90% di concordanza negli omozigoti

15% di concordanza nei dizigoti

– studi su famiglie: 25% dei diabetici ha un familiare diabetico rischio di sviluppo diabete 2:

– 15% nei figli di un genitore diabetico

–50% nei figli di due genitori diabetici

– 15% nei fratelli di un diabetico

Questi studi dimostrano che i geni hanno un ruolo molto importante.

Negli ultimi 10-20 anni, sono stati identificati geni per i quali esiste un polimorfismo che si associa al rischio di sviluppare diabete. Sono più i geni associati alla disfunzione delle β cellule rispetto a quelli dell'insulino-resistenza. Questa differenza sottolinea l'importanza dell'alterazione β cellulare per lo sviluppo del diabete, non basta l'insulino resistenza! C'è un background di insulino-resistenza geneticamente determinata o acquisita (dieta incongrua, aumento di peso) in cui l'evento

precipitante è la disfunzione β cellulare che pure presenta un background genetico.

Tra i geni dell'insulino resistenza troviamo (*geni copiati dalla slide mostrata dal prof.*): ENPP1(PC-1), PPARG, ADAMTS9.

Tra i geni di disfunzione β cellulare: KCNJ11, TCF7L2, IGF2BP2, WFS1, SCL30A8,...

Alcuni sono fattori di trascrizione (es. per il gene dell'insulina), altri sono canali/pompa potassio che crea energia nella β cellula per la traslocazione dei granuli secretori e il rilascio di insulina.

È una malattia multigenica e multifattoriale, l'interazione geni-ambiente ha a che fare con la disfunzione della β cellula e con la resistenza all'insulina.

La resistenza all'insulina è un fenomeno diffuso, si può documentare nel fegato, nel muscolo scheletrico, nel tessuto adiposo, nei vasi sanguigni, nell'osso, nella cute e nella β cellula dove diminuisce l'efficacia dell'insulina sulle stesse cellule che la producono.

Ad amplificare il fenomeno, se avete disfunzione delle β cellule e insulino resistenza, create i presupposti per l'iperglicemia; poi impattano negativamente anche sul metabolismo dei carboidrati, delle proteine e dei lipidi. Infatti il diabete non è solo iperglicemia, ma anche dislipidemia, stress ossidativo, infiammazione. Questo ha un feedback negativo a monte, aggravando l'insulino-resistenza e la disfunzione delle cellule β .

È un fenomeno in cui coesiste un mix di **glucotossicità** e **lipotossicità**.

Glucotossicità: l'iperglicemia causata da insulino resistenza è responsabile dell'aggravamento dell'insulino-resistenza; l'iperglicemia causata da disfunzione β cellulare è responsabile del peggioramento della funzione β cellulare.

Lipotossicità: alterazione del metabolismo lipidico, aumento degli acidi grassi circolanti o accumulo dei derivati lipidici, a livello tissutale alterazioni funzionali e strutturali che fanno sì che le β cellule funzionino peggio causando una diminuzione ulteriore della sensibilità all'insulina.

PATOGENESI SISTEMICA protagonisti tanti organi e tessuti.

Organi che contribuiscono all'iperglicemia:

- pancreas endocrino: diminuzione secrezione di insulina e aumento produzione di glucagone (la cellula funziona più del normale o aumenta il numero delle cellule α), quindi possiamo parlare di una malattia bi-ormonale.
- Muscolo scheletrico: bersaglio dell'insulina. L'insulino resistenza causa un ridotto uso di glucosio (diminuzione del trasporto, del deposito e dell'ossidazione).

Si parla di diminuzione dell'ossidazione perchè la via glicolitica è controllata dall'insulina

attraverso enzimi chiave come la glicogenochinasi e la fosfofruttochinasi, ma la riduzione dell'ossidazione è dovuta prevalentemente al fatto che l'insulina ha azione anche sulla piruvato deidrogenasi.

Il tutto causa più glucosio in circolo.

- Fegato: aumenta la produzione di glucosio perchè l'insulina non inibisce l'epatocita, questo condiziona anche l'iperglicemia a digiuno.
- Tessuto adiposo: l'insulina normalmente stimola il trasporto e l'ossidazione del glucosio; nel

diabetico esiste una cronico-media infiammazione (**adiposite**), con rilascio di molecole diabetogene che influenzano negativamente la secrezione β cellulare e la normale sensibilità degli altri tessuti all'insulina.

- Intestino: normalmente rilascia sostanze che hanno una funzione di stimolo della secrezione di insulina e inibiscono la secrezione di glucagone; nel diabete si ha invece una alterazione dell'effetto incretinico.

- Rene: con il diabete aumenta il riassorbimento di glucosio. Nell'urina escreta normalmente non c'è glucosio, nel diabetico, quando la glicemia supera certi valori soglia, si ha glicosuria.
- Cervello: alterato controllo metabolico.

α cellule e β cellule (isole pancreatiche da cadavere)

*isola pancreatica soggetto normale: tante β cellule (65%), poche α cellule (35%), ovviamente ci sono anche le cellule delta e le cellule che producono polipeptide pancreatico

*isola soggetto diabetico: tante α cellule (52%), poche β cellule (48%). Si ha quindi un alterato rapporto. Inoltre nelle β cellule che ci sono si trovano meno granuli secretori rispetto il normale.

Domanda: la diminuzione della secrezione di insulina a cosa è dovuta?

- *diminuzione della massa β cellulare*
- *β cellule meno attive funzionalmente*

La β cellula subisce insulti nel diabete: lipotossicità, glucotossicità, stress ossidativo, infiammazione, accumulo amiloide, insulino-resistenza, geni che condizionano l'alterata funzione. Tutti questi fattori la fanno progressivamente funzionare meno bene o morire.

Ragionando in termini di massa di β cellule, confrontando soggetti obesi e non senza diabete e con diabete, si vede come nei diabetici la massa β cellulare sia minore. Inoltre si ha una riduzione della massa già nel prediabete o IFG (persone con 100- 125 mg/dl di glicemia).

Domanda: perchè si ha un aumento delle α cellule?

- *aumento relativo per riduzione delle β cellule*
- *per differenziazione di precursori mesenchimali più verso la linea α che verso altre linee.*

A livello del pancreas c'è la capacità delle cellule delle isole di Langerhans di

dedifferenziare e poi differenziarsi nell'altro tipo cellulare (da α a β , da β ad α)

Dati sul pancreas vengo ottenuti da cadavere. Sarebbe possibile ottenere pancreas da soggetto a cui è stato rimosso per neoplasia, ma capire come sia impossibile valutare la funzionalità [nel caso di un pancreas asportato in vivo, la funzione dell'organo e la struttura sono ovviamente condizionate dalla patologia sottostante, per cui il dato non avrebbe un'attendibilità assoluta, ndr].

Attualmente non c'è imaging per vedere le β cellule. Quindi si usano dei surrogati.

Test classico per documentare il difetto chiave del diabete 2:

- soggetto normale: glucosio in vena, in pochi minuti si vede un picco di insulina, con aumento dei suoi valori (insulina preformata rilasciata dai granuli), poi i livelli scendono e successivamente si ha una seconda fase di secrezione (sintesi de novo), eventualmente si ha una terza secrezione più tardiva.
- Soggetto diabetico: manca il picco precoce. L'insulina basale a volte è più alta del normale se il soggetto è obeso (20-30 μ U/ml rispetto alla norma di 5-6 μ U/ml). Magari in fase tardiva ne ha di più.

Nelle persone non diabetiche la relazione picco precoce e sensibilità all'insulina è una relazione **iperbolica** (iperbole inversa).

Sull'asse delle y c'è la risposta precoce di insulina al glucosio in vena in pM, sull'asse delle x c'è la sensibilità all'insulina misurata con la tecnica di Clamp euglicemico insulinemico. Questo test consiste nell'infondere insulina tenendo la glicemia stabile perchè continuate a infondere glucosio; più infondo glucosio, più il paziente è sensibile all'insulina.

Quindi valutando la relazione, un soggetto meno sensibile all'insulina mantiene una normale tolleranza ai carboidrati solo se è in grado di aumentare la risposta acuta insulinemica al glucosio in vena (questo è il compenso). Altrimenti, se non riesce a salire sull'asse delle y, non c'è tolleranza.

Nel diabetico: studio prospettico sugli indiani dell'Arizona.

Due gruppi di persone:

- 1) all'inizio normotolleranti che non convertono a diabete
- 2) all'inizio normotolleranti che poi convertono a diabete

Soggetti gruppo 1 partono più sensibili all'insulina, mentre soggetti gruppo 2 sono più resistenti, ma hanno una secrezione acuta maggiore.

Gruppo 1: con gli anni diventano più resistenti all'insulina, ma rimangono normotolleranti perchè aumenta progressivamente la risposta insulinemica.

Gruppo 2: poca variazione nella resistenza insulinica, ma diminuzione della secrezione di insulina (transitano da normali a IGT a diabetici).

Quindi è possibile essere insulino-resistenti mantenendo la normotolleranza ai carboidrati quando si è in grado di compensare con le β cellule, mentre, quando viene meno il compenso, si diventa diabetici.

Altro modo di vedere l'alterazione delle β cellule: carico orale di glucosio o pasto misto; confronto fra normali e diabetici: si nota la diminuzione della funzione cellulare.

Altro approccio: curva dose-risposta della secrezione di insulina in funzione di diverse glicemie nel carico orale di glucosio.

Soggetti normali: incrementi modesti di glicemia causano una impennata della funzione delle β cellule.

Soggetti diabetici: secrezione insulinica sempre più deficitaria, le β cellule diventano sempre più cieche al cambiamento di glicemia [anche con grandi cambiamenti dei livelli glicemici si hanno aumenti molto piccoli della secrezione insulinica, ndr].

L'alterazione di massa e funzionalità delle β cellule è visibile anche nel prediabete.

Dopo la diagnosi di diabete, il difetto delle β cellule tende a peggiorare nel corso degli anni (stimata con parametro HOMA); considerando la perdita abbastanza lineare e considerando che la diagnosi di diabete 2 viene fatta in ritardo, si può risalire a quanti anni prima è insorto il diabete.

Storia disfunzione β cellula:

-nel prediabete

-nel diabete non diagnosticato

-nel diabete con diagnosi

-poi funzionalità cala ulteriormente, ecco perchè anche i diabetici tipo 2 arrivano a fare terapia insulinica e non sono sufficienti le pastiglie.

Domanda: è possibile un recupero delle β cellule dopo la diagnosi di diabete?

Alcuni dati arrivano dai cinesi: trattando con terapia multiiniezione quotidiana o con microinfusore alcuni soggetti vanno in remissione per un certo tempo.

È possibile documentare anche l'insulino resistenza tramite:

– clamp euglicemico iperinsulinemico

– bolo endovena di insulina e poi si osserva come scende la glicemia. Nel soggetto normale la glicemia crolla in 15-20 min, poi aumenta per azione degli ormoni controregolatori; nel diabetico la glicemia scende molto poco nella fase iniziale e magari dopo 1-2 h ha una glicemia più bassa dei non diabetici.

C'è una concomitanza tra disfunzione delle β cellule e alterazione della sensibilità all'insulina, ma tutti hanno entrambe o c'è eterogenità?

C'è un'estrema eterogenità per entrambe le cose, variazione anche di un ordine di grandezza nella severità del difetto.

Prendiamo valori soglia oltre i quali si ha disfunzione β cellulare o insulino resistenza:

-una piccola percentuale di soggetti avrà apparentemente solo disfunzione β cellulare

-una piccola percentuale avrà solo insulino resistenza

-la maggior parte avrà entrambe le cose.

[Come mai nel primo di questi casi non si parla di Diabete di tipo 1 idiopatico? (cercando di riassumere) nel diabete di tipo 1 idiopatico i pazienti sono giovani, con esordio acuto di diabete e chetonemia/chetonuria, tutte condizioni non presente in quei pazienti con diabete di tipo 2 a prevalente deficit beta cellulare non troviamo; inoltre i livelli di insulina in questi pazienti sono ridotti, ma non così spiccatamente come nel diabete di tipo 1, ndr]

Per studiare gli organi dove è possibile trovare insulino-resistenza si usa il test della captazione del glucosio: incanulando la femorale e andando a fare bilancio d'organo, si può vedere come, ad esempio nel muscolo scheletrico di un soggetto diabetico, ci sia una captazione inferiore rispetto al non diabetico.

La causa principale di iperglicemia a digiuno nel diabetico è l'aumento di produzione epatica di glucosio. La relazione tra glicemia a digiuno e produzione epatica di glucosio è diretta: più aumenta la produzione epatica, più aumenta la glicemia a digiuno.

Relazione con **glucagone** dopo un pasto (carico orale di glucosio):

– nel soggetto normale si ha una diminuzione di glucagone e una diminuzione di produzione epatica di glucosio.

– Nel diabetico il glucagone aumenta e rimane alto, il fegato continua a pompare glucosio nel

sistema. La glicemia rimane alta o sale.

DIFETTO DEL SISTEMA INCRETINICO

Le isole sono controllate nell'attività secretoria da:

- substrati (es. carboidrati della dieta, amminoacidi, acidi grassi)
- trasmissione neuroendocrina
- trasmissione endocrina tramite ormoni intestinali **GLP1** (prodotto soprattutto dalle cellule L dell'ileo, ma anche un po' in tutto il tratto intestinale) e **GIP** (prodotto dalle cellule K del digiuno). Queste sono le due principali incretine che aumentano la secrezione delle cellule β e diminuiscono quella delle cellule α .

L'effetto incretinico si vede bene tramite lo studio delle stesse persone con glucosio in vena o

glucosio orale in condizione di isoglicemia. Nel soggetto non diabetico c'è una maggiore quantità di c-peptide dopo glucosio orale rispetto che dopo glucosio endovena; nel diabetico, che parte da

valori di glicemia più alti, le curve di c-peptide sono più simili nei due casi rispetto che nel soggetto normale, significa che l'effetto incretinico non è conservato.

FUNZIONE RENALE

I trasportatori dei tubuli renali **SGLT2** sono aumentati di numero nei diabetici rispetto che nei non diabetici, quindi ci sarà un maggior riassorbimento di glucosio.

CERVELLO

Pochi sono i dati a disposizione. Studio tramite Risonanza Magnetica Funzionale : a livello ipotalamo; nel soggetto normale la risposta varia quando bevono acqua (controllo) o glucosio (esposizione al substrato), nel diabetico le due curve sono sovrapponibili, quindi non c'è soppressione della funzione ipotalamica da ingestione di glucosio.

DIABETE TIPO 1

Il 50 % del rischio è genetico, sono coinvolti soprattutto i geni HLA; gli aplotipi di maggior rischio sono DR3 e DR4.

C'è l'interazione degli aplotipi con la presentazione degli antigeni nella reazione immune che coinvolge macrofagi e linfociti T con un identico meccanismo che si esprime a livello della cellula β .

Qui c'è un'espressione di auto-antigene che causa l'autoaggressione delle cellule β e la loro morte.

Probabilità di trasmissione:

- figlio 1%
- fratello 3%
- madre 2%
- padre 4%
- entrambe i genitori 10%
- gemello omozigote 50%

Quindi il rischio di trasmissione ai familiari è minore rispetto al diabete2

PATOGENESI

interazione geni e ambiente causano una transizione della cellula β da self a non self, il sistema immunitario attivato con il suo braccio di attacco umorale e cellulo mediato e distruzione delle β cellule per un fenomeno di **insulite**. Le isole pancreatiche appaiono piene di linfociti.

Se si misurano nel sangue gli anticorpi, questi risulteranno positivi nel 90% dei casi.

I primi anticorpi usati sono stati gli **anti-insula** (ICA), progressivamente sostituiti da **anti-GAD**, **anti-IA2**, **anti-insulina**.

Si ritrovano anche anni prima dell'insorgenza del diabete, infatti anche qui la storia dura anni, non emerge improvvisamente. Con il tempo gli anticorpi tendono a diminuire perchè vengono perse le cellule dove è presente l'antigene.

Domanda: gli anticorpi sono marcatori o hanno un ruolo? Qualcuno ha un ruolo, ma non è semplice definirlo.

STORIA NATURALE

- predisposizione genetica
- eventi autoimmuni con graduale distruzione delle β cellule, ma c'è comunque una grande riserva per questo il diabete non insorge subito

- eventi metabolici: perdita di pulsatilità e picco precoce
- sotto al 15% della riserva si ha iperglicemia.

Il fattore scatenante spesso è riconoscibile: influenza, tonsillite, varicella. Qualcosa interviene in un sistema molto labile e causa insorgenza diabete, insorgenza chetoacidosi. Segue periodo “luna di miele” in cui si vede ridurre il fabbisogno di insulina, spesso si sospende la terapia transitoriamente anche se è preferibile evitarlo per prevenire il rischio di un nuovo evento di chetoacidosi in seguito a stress.

Poi c'è la stabilità, diabete perenne.

CHETOACIDOSI

complicanza acuta del diabete1. Epidemiologia: 1-5 casi ogni 100 pz con T1DM/anno. Mentre la Sindrome iperosmolare non chetosica 0.5-1 casi ogni 100 pz con T2DM/anno. La chetoacidosi diabetica è un grave scompenso metabolico con:

- iperchetonemia (≈ 5 mM/l) e chetonuria
- acidosi metabolica (calo pH e bicarbonati)
- disionia (calo potassio)
- Iperglicemia (≈ 300 mg/dl)
- disidratazione perchè hanno avuto poliuria per carenza insulina e aumento ormoni controregolatori (soprattutto glucagone).

Sviluppo chetosi perchè:

- insulina è molto carente, con una insufficiente inibizione della lipolisi e della chetogenesi
- eccesso di glucagone che stimola la chetogenesi

Quindi nel complesso c'è un flusso di FFA verso il fegato dove vengono trasformati in corpi chetonici, pompati poi nel sistema.

All'esame sapere valori normali pH, bicarbonati, emogas, gap anionico.

Manifestazioni chetoacidosi: nausea e vomito che aggrava la disidratazione, sete, poliuria, dolore addominale da disionia, funzioni mentali alterate, a volte coma, respiro profondo (di Kussmaul) per eliminare anidride carbonica e mantenere equilibrio dei gas nel sangue.

Eventi precipitanti: esordio del diabete, somministrazione inadeguata di insulina, droghe.

Segni: tachicardia, secchezza, disidratazione, ipotensione, tachipnea, tensione addominale, febbre, sopore, letargia, a volte edema cerebrale anche indotto dalla terapia insulinica inadeguata.

SINDROME IPEROSMOLARE NON CHETOSICA Tipica del **diabete tipo 2**.

Grave scompenso metabolico con:

- iperglicemia molto alta (≈ 600 mg/dl)
- manca chetoacidosi
- aumento sodio (≈ 150 mEq/l)
- iperosmolarità plasmatica
- disidratazione
- insufficienza renale acuta pre-renale da disidratazione

Deficit **relativo** di insulina: insulina è sufficiente per inibire la lipolisi, per questo non hanno chetoni.

Aumentano gli ormoni controinsulari.

Diagnosi fatta con misurazione dell'osmolarità.

Questi soggetti non hanno alterazione pH, non hanno calo bicarbonati, non chetoni nelle urine o lievissima positività.

Sono pz più avanti con l'età, con un evento intercorrente che ha scatenato il fenomeno o più spesso si tratta di diabete mellito non diagnosticato (mentre la chetoacidosi è all'insorgenza del diabete). La persona si presenta comatosa, pz muoiono più degli altri perchè sono anche anziani.

Confronto DKA e NKHS

(non sono riuscita a prendere molti valori e a capire bene dalla registrazione, vedere slide quando le darà il prof!!)

Glicemia più elevata nella NKHS

Sodio diminuito nel DKA e aumentato nel NKHS, potassio aumentato o normale. Attenzione: aumenta in maniera artificiosa per uno scambio potassio-idrogeno. La potassiemia è falsamente aumentata o normale, è uno scambio conidrogenioni; appena date insulina la potassiemia precipita. Creatinina aumentata per la disidratazione e l'insufficienza renale.

DANNO D'ORGANO Quattro componenti:

- aumento glicemia, si attiva la **via dei polioli**, vengono prodotti in eccesso sorbitolo e fruttosio con azione osmotica a livello delle cellule di tutto l'organismo mandandole in sofferenza.
- Intasamento di glucosio, lo stimolo a tutte le vie metaboliche porta all'attivazione della **via delle esosamine**, enzima GFAT funzione in eccesso, si produce glucosamina che causa danno cellulare.
- Se si scende nella via glicolitica fino alla gliceraldeide 3 fosfato, questa è in grado di innescare il circolo della **proteina chinasi C** che determina un aumento di diacilglicerolo e scatena tutta una serie di fenomeni (vedi dopo)
- attivazione **via AGE**, prodotti avanzati di glicazione come il metilgliosale che causano danno cellulare.

L'aumento della PKC in seguito all'iperglicemia porta:

- calo NO e aumento recettori endotelina 1 con conseguenti anomalie di flusso
- aumento TGF- β , collagenasi e fibronectina che causano occlusione capillare
- aumento PAI-1 e fattore tissutale con occlusione vasale
- aumento NfkB con infiammazione.

Tutto questo contribuisce alle complicanze croniche del diabete.

Lezione di Endocrinologia del 24/4/2014 (1)

Sbobinatatore: Santoro Chiara. *Revisore:* Civettini Alessandro.

Argomento: ENDOCRINOLOGIA DELL' OVAIO E PCOS.

Professore: .

Lezione di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo del 24/04/2014 Professore: Paolo Moghetti

Sbobinatore: Chiara B. Santoro

Revisore: Alessandro Civettini

(La parte iniziale della registrazione è molto disturbata, NdR)

Il professore comincia la lezione dicendo come la sua sarà una lezione riguardante una parte più propriamente endocrinologica del corso mentre fino ad ora sono state svolte parti di tipo più prettamente metabolico; in realtà vedremo come la distinzione tra “endocrinologico” e “metabolico” sia sempre più artificiosa e *(incomprensibile, Ndr)* si discostano questi aspetti.

In particolare, seppure possa sembrare un modo un po' inconsueto di iniziare la parte di endocrinologia, oggi tratterà l'ovaio. In realtà era stato previsto che il professor Bonora facesse prima la parte dell'ipofisi, che in termini di struttura del corso sarebbe stato più lineare, ma questo non è avvenuto e il professore cercherà quindi di fare qualche richiamo, quando necessario, all'argomento dell'ipofisi per una migliore interpretazione di quanto verrà trattato oggi. *(registrazione non molto chiara, riporto quanto ho capito, NdR)*

L'aspetto caratteristico della funzione endocrina dell'ovaio è il fatto che questa è una funzione, a differenza di altre, che ha un ritmo circamensile. Si tratta di modificazioni che si ripresentano con cadenza di circa un mese e questo caratterizza in generale la funzione riproduttiva femminile.

Queste modificazioni cicliche sono la base affinché avvengano determinate modificazioni che permettono la riproduzione. Con la stessa ritmicità l'ovaio mette a disposizione un gamete utile per la fecondazione e nel contempo si verificano delle fluttuazioni ormonali che hanno come primo significato quello di creare le condizioni adatte affinché quel gamete, laddove venga fecondato, possa trovare le condizioni uterine atte all'annidamento dell'ovulo e successivamente allo sviluppo del prodotto del concepimento.

E' evidente come le due cose debbano andare di pari passo: l'aspetto di tipo strettamente riproduttivo deve far fronte a una modificazione endocrina che deve avvenire nei tempi appropriati. La base anatomica perché tutto questo avvenga è data dalla produzione endocrina da parte del follicolo ovarico. *(Commenta una slide, NdR)* Nell'immagine è rappresentata schematicamente l'evoluzione che avviene ciclicamente nel corso del mese. Nell'ovaio sono presenti un gran numero di follicoli primordiali con un piccolo nucleo e un singolo strato di cellule che lo circonda e, periodicamente, ogni mese, un certo numero di questi follicoli evolve.

Il primo fenomeno che avviene è l'ingrandimento del nucleo e poi l'aumento dello spessore delle cellule che circondano la cellula uovo, le **cellule della granulosa**, dando luogo al follicolo pre-antrale, che successivamente va incontro a ulteriori modificazioni, se tutto avviene fisiologicamente, dando luogo al follicolo antrale, così chiamato per la presenza di questa raccolta di liquido all'interno del follicolo, e infine alla selezione di un singolo follicolo che è quello destinato all'ovulazione.

Accanto a queste modificazioni anatomiche microscopiche che permettono di far maturare l'ovocita e lo portano allo stato che poi può rendersi adatto alla fecondazione, avvengono queste modificazioni a carico delle cellule che circondano l'ovocita, le **cellule della granulosa**, che sono

quelle contenute all'interno del follicolo, e le **cellule della teca**, che sono invece quelle all'esterno, separate da una membrana basale; queste cellule, oltre a fornire il supporto indispensabile alla crescita del follicolo e maturazione dell'ovocita sono estremamente attive dal punto di vista ormonale perché sono la base perché avvengano tutte le modifiche che poi rendono possibile la finalizzazione del compito di questa struttura.

Il professore sottolinea come questi concetti dovrebbero già esserci familiari dal corso di Fisiologia e quindi saranno da lui trattati in modo sintetico per arrivare al nucleo delle modificazioni ormonali, NdR.

Da un punto di vista endocrino queste cellule hanno un significato funzionale ben diverso; le **cellule della teca**, che sono le cellule all'esterno di questa struttura complessa, sono le cellule che producono **androgeni** (in primo luogo nell'ovaio androstenedione e testosterone). Gli androgeni sono ormoni steroidei prodotti a partire dal colesterolo come tutti gli ormoni di questa categoria. Le cellule tecali sono cellule soltanto LH dipendenti, quindi risentono della regolazione da parte dell'LH: tra le diverse funzioni regolate dall'ipofisi c'è quella di tipo gonadico che si basa sulla produzione delle gonadotropine LH e FSH che sono appunto gli ormoni che l'ipofisi produce per regolare le cellule follicolari, in questo caso. Negli strati più interni ci sono invece le **cellule della granulosa** che, soprattutto nella fase iniziale dello sviluppo follicolare sono FSH dipendenti, anche se poi nelle fasi più avanzate della maturazione compaiono anche recettori per LH; queste cellule hanno, semplificando, il compito di trasformare gli androgeni che le cellule tecali hanno prodotto in **estrogeni**, attraverso una reazione di **aromatizzazione**.

Quanto detto già sottolinea l'importanza che anche nel sesso femminile hanno gli androgeni che rappresentano la base della produzione degli ormoni che caratterizzano di più il sesso femminile. Parlare di androgeni come ormoni maschili e di estrogeni come ormoni femminili è sicuramente una forzatura, nel senso che entrambi questi ormoni hanno un ruolo fisiologico importante in entrambi i sessi e le differenze le fanno le concentrazioni di questi ormoni che dovrebbero essere diverse nel sesso maschile e nel sesso femminile.

Il professore fa riferimento al corso elettivo da lui tenuto ("Endocrinologia ginecologica") che tratta questi aspetti in modo un po' più dettagliato e più mirato. Si terrà anche l'anno prossimo.

Quando il follicolo arriva alla fase preovulatoria, una caratteristica importante che avviene è quella della proliferazione delle cellule della granulosa che, sotto la stimolazione da parte del FSH, sempre previa collaborazione delle cellule tecali che forniscono gli androgeni, **incrementano la sintesi estrogenica**. In questa fase quindi i livelli degli estrogeni tendono ad aumentare e questo aumento dei livelli degli estrogeni che si verifica in vicinanza dell'ovulazione rappresenta un meccanismo fondamentale poi nell'innescare l'ovulazione stessa.

Questo aumento degli estrogeni rappresenta uno dei pochi **feedback positivi** che conosciamo in endocrinologia; si sente infatti spesso parlare di feedback negativi, in cui l'aumento di un prodotto endocrino sopprime la secrezione dell'ormone che stimola questo prodotto. In questo caso invece

avviene il contrario, ovvero l'aumento degli stimoli induce un ulteriore incremento nella secrezione delle gonadotropine e quindi all'aumento degli estrogeni che fa seguito a queste modificazioni che stanno avvenendo all'interno dell'ovaio fa seguito come reazione un picco di LH che rappresenta un innesco finale del processo ovulatorio. Grossomodo ci sono tra 14 e 24 ore tra il picco di estrogeni e il picco di LH e ci sono poi 10-12 ore tra il picco di LH e l'ovulazione.

Si ha quindi un continuo scambio di informazioni tra l'ipofisi in alto e l'ovaio in basso e all'interno dell'ovaio, quindi, le modificazioni che sono finalizzate a produrre l'ovocita si accompagnano a modificazioni endocrine che trasmettono l'ottimizzazione di questo processo.

Se l'ovulazione avviene il follicolo va poi incontro ad una **LUTEINIZZAZIONE**, si trasforma cioè in corpo luteo, e vi sono delle modificazioni anche nell'attività endocrina di queste cellule che espongono a questo punto soprattutto recettori per l'LH e che quindi, accanto alla produzione di estrogeni (l'estradiolo è il più importante degli estrogeni prodotti dall'ovaio), sintetizzano in grande quantità anche **progesterone**, che rappresenta l'ormone fondamentale affinché si realizzi la successiva parte del processo che permette, se arriva alla sua conclusione, di portare poi alla nascita di un nuovo individuo.

Quindi in questa fase l'ovaio secerne sempre estrogeni ma anche, in quantità progressivamente maggiori, progesterone.

(Commenta una slide, NdR) Lo schema mostrato riassume quanto visto finora, con le diverse fasi della maturazione del follicolo ovarico, quindi l'ovulazione e poi la formazione del corpo luteo. Queste modificazioni morfologiche si traducono in modificazioni di tipo ormonale con aumento inizialmente di estrogeni, estradiolo in primo luogo, e successivamente, dopo l'ovulazione, di progesterone.

Se non avviene il concepimento, e quindi se non c'è la produzione degli ormoni placentari che poi continueranno a stimolare il processo di sintesi di ormoni sessuali, i livelli di progesterone bruscamente diminuiscono e questo determina la **MESTRUAZIONE**. Questo perché il terzo aspetto ciclico che accompagna questo processo è quello delle modificazioni a carico della **mucosa dell'utero** dove l'ovulo fecondato si annida se avviene la fecondazione; quindi dopo il precedente periodo mestruale si ha una fase iniziale dominata dagli estrogeni che viene chiamata **fase proliferativa**, seguita dalla **fase secretiva** in cui è invece fondamentale soprattutto l'intervento del progesterone e che è quella che poi si deve mantenere se avviene la fecondazione e l'ovulo poi si annida.

Se tutto questo non avviene il corpo luteo va incontro a un processo di degenerazione, diminuiscono drasticamente i livelli di progesterone, la mucosa si sfalda e compare la nuova mestruazione: il ciclo si è completato e ne riparte uno nuovo.

Un concetto importante da tenere presente, a parte le schematizzazioni mostrate, è quindi che l'ovulazione rappresenta fisiologicamente il **momento centrale** di tutto questo e si colloca anche temporalmente grossomodo al centro di questa fase: quindi in un ciclo che abbia una durata di 28 giorni, l'ovulazione è grossomodo a metà di questo periodo. Ricordate che la fase che precede l'ovulazione si chiama **fase follicolare**, la fase che segue l'ovulazione si chiama invece **fase luteale**. Quanto detto (*si colloca quindi in, NdR ?*) momenti che dal punto di vista endocrinologico hanno caratteristiche diverse (*riporto quanto detto, non mi è molto chiaro; NdR*); quando si studia la presenza di alterazioni in questi processi è importante avere informazioni sui livelli di questi ormoni ed è importante porre le valutazioni nel momento più appropriato. Si vede spesso chiedere ormoni di un certo tipo in una fase del ciclo in cui non ha alcun significato andarli a cercare; in quel momento rappresentano solo una spesa inutile per il paziente e il SSN e non danno alcuna informazione. Quindi si faccia sempre attenzione a scegliere accuratamente il momento in cui programmare il prelievo per valutare questi ormoni tenendo presente le variazioni temporali viste.

Per valutare la fase follicolare il momento migliore è quello in cui i livelli sono basali: è il momento in cui un ciclo ovulatorio è sostanzialmente indistinguibile da un ciclo di tipo anovulatorio. In questa fase si dosano idealmente gli ormoni androgeni, estrogeni basali, gonadotropine basali... In questa fase questi ormoni sono più standardizzabili; si tratta circa della prima settimana a partire dal giorno della mestruazione.

Per valutare invece se la donna ha ovulato, evidentemente la valutazione va fatta nella fase successiva ed è in questa fase che va dosato il progesterone; non ha alcun senso andare a valutare il progesterone in fase follicolare. In questo caso è un po' più complicato stabilire la finestra in cui fare il prelievo nel caso in cui il ciclo non sia regolare; grossomodo questo momento cade 5,6,7 giorni prima dell'inizio della mestruazione successiva. Quindi se il ciclo è abbastanza regolare ed è idealmente di 28 giorni, questo prelievo va fatto intorno al 22esimo, 23esimo, 24esimo giorno. Se una donna ha un ciclo di durata leggermente maggiore, chiaramente il prelievo andrà spostato di conseguenza.

PRINCIPALI EFFETTI DEGLI ORMONI SESSUALI NELLA DONNA

E' chiaro che gli ormoni sessuali non hanno come unico significato biologico quello di indurre modificazioni della mucosa uterina. Ci sono moltissimi effetti che sono regolati da questi ormoni e quindi nelle situazioni in cui ci sono alterazioni di questo tipo di processi, ci possono essere implicazioni di diverso tipo.

- Oltre alle modificazioni cicliche della mucosa uterina, in particolare, gli ormoni sessuali sono gli ormoni che determinano le modificazioni che caratterizzano il sesso maschile o femminile: nel caso particolare che stiamo trattando, gli estrogeni sono gli ormoni che più caratterizzano il sesso

femminile e determinano la comparsa dei cosiddetti **caratteri sessuali secondari femminili**: pelo pubico, ascellare, sviluppo della mammella, aumento e redistribuzione del tessuto adiposo: ovvero sotto l'azione di questi ormoni il tessuto adiposo tende a localizzarsi elettivamente in alcune zone piuttosto che in altre. E questa è una delle tante differenze che esistono tra sesso femminile e sesso maschile.

- Ma ancora, gli ormoni estrogeni hanno importanti effetti ossei: accelerazione della crescita staturale che avviene intorno all'epoca della pubertà; sono gli estrogeni poi gli ormoni che determinano la saldatura della cartilagine epifisaria e quindi l'arresto della crescita staturale e questo anche nel sesso maschile (spesso si dice che sono gli androgeni ma in realtà sono gli androgeni previa trasformazione in estrogeni anche nel sesso maschile!) e poi mantengono un'azione importante propriamente di tipo antiriassorbitivo e che protegge l'osso nel sesso femminile fino al momento in cui non si ha una riduzione dei livelli di estrogeni con l'avvento della menopausa.

Questo spiega poi perché la donna, con il brusco calo degli ormoni sessuali che avviene con la menopausa, possa andare incontro a conseguenze negative a carico dell'osso.

- Ma ci sono anche effetti metabolici: il più evidente, ma non l'unico, è quello sul colesterolo HDL; gli estrogeni sono potenti stimolatori del colesterolo HDL. Hanno però anche altri effetti metabolici: sui trigliceridi, sulla sensibilità insulinica; questi ultimi sono più complessi da valutare.

- Poi ci sono molti altri effetti, alcuni controversi, come per esempio quelli sugli aspetti psichici: sicuramente gli ormoni sessuali, sia maschili che femminili, hanno delle funzioni anche a questo livello;

- Certamente presenti sono gli effetti trofici sulla cute e sulla mucose e anche questo è un fenomeno che spiega perché, con la menopausa nella donna, e un po' più gradualmente nell'uomo, compaiono gli aspetti che caratterizzano l'invecchiamento a carico della pelle e delle mucose.

Si è già accennato al fatto che la distinzione tra ormoni androgeni ed estrogeni è in un certo senso artificiosa, nel senso che non si tratta di una distinzione assoluta: sono ormoni che hanno funzioni diverse e che agiscono legandosi a recettori diversi ma esiste una trasformazione degli uni negli altri e, anticipando un concetto che verrà trattato in un'altra lezione, gli ormoni sessuali non originano solo a livello delle ghiandole adibite alla loro produzione (testicolo, ovaio e surrene) ma sono molto importanti anche processi che avvengono nei **tessuti periferici**, come tessuto adiposo, ma anche molti altri. Questi tessuti non solo hanno la capacità di trasformare attivamente un tipo di ormone in un altro (l'aromatizzazione può avvenire anche nei tessuti periferici) ma addirittura ci sono tessuti come la pelle che sono capaci di produrre ex novo ormoni sessuali, soprattutto androgeni, a partire direttamente dal colesterolo: quindi la pelle può, da questo punto di vista, come molti altri tessuti, essere considerata un organo endocrino.

Quando ci sono dei problemi a carico del funzionamento di questo sistema, uno degli eventi più evidenti nel sesso femminile è alterazione del ciclo mestruale: viene a mancare l'azione coordinata di questi ormoni e quindi può interrompersi o diventare irregolare la ciclicità della mestruazione. Nel maschio è molto più difficile cogliere questi aspetti perché non si ha un fenomeno dello stesso tipo, ovvero così facilmente documentabile.

È importante ricordare, quando questo accade, che un'alterazione del ciclo mestruale può riflettere modificazioni che avvengono a vari livelli della sequenza di eventi che portano a questo fenomeno; noi siamo partiti dal basso parlando di ovaio e dei suoi effetti sull'utero ma teniamo presente che la funzione dell'ovaio è regolata dall'ipofisi tramite le gonadotropine e che la funzione dell'ipofisi è a sua volta regolata dall'ipotalamo tramite la produzione di GnRH. Quindi quando manca o funziona male qualcuno di questi elementi il risultato finale è (o può essere) sempre lo stesso. Quindi, di fronte ad un'alterazione dell'evento terminale si tenga presente mentalmente fin dall'inizio che il problema può essere nel compartimento più basso (l'utero non è in grado, per alterazioni sue, di andare incontro alle alterazioni fisiologiche quando subisce l'azione degli estrogeni e progesterone); oppure può esserci un problema a livello dell'ovaio che quindi anche se normalmente stimolato non riesce a produrre correttamente gli ormoni; oppure l'ipofisi non produce gonadotropine in maniera appropriata o infine anche dell'ipotalamo: questa è una centralina che, non solo regola numerose funzioni endocrine e non, ma è sensibile a regolazione di vario tipo provenienti dall'interno e dall'esterno del nostro organismo e può quindi presentare dei disturbi che dipendono da molteplici cause.

Quindi possiamo trovare la causa del problema nel compartimento più basso utero- vaginale, oppure nel compartimento subito sopra, l'ovaio, oppure a livello dell'ipofisi anteriore o nel compartimento ancora superiore, a livello ipotalamico.

In linea generale si assume, qualche volta con troppa facilità, anche se la cosa nella maggior parte dei casi è corretta, che se c'è la mestruazione allora c'è stata l'ovulazione (chiaramente non seguita dal concepimento); questa regola in generale è valida, ma presenta molte eccezioni e quindi non si deve assumere questa osservazione come una regola che non richieda specificazioni laddove vi sia motivo per approfondire l'argomento. Certamente più appropriato è fare il ragionamento opposto: se il ciclo non è regolare allora c'è un problema della funzione ovulatoria; questo ragionevolmente è vero (fatto salvo chiaramente per qualche situazione; non esiste mai una regola che non abbia le sue eccezioni). Certamente una delle evidenze maggiori presente nei cicli chiaramente irregolari è che ci sia un problema della funzione ovulatoria.

Normalmente si sente dire che il ciclo normale sia di 28 giorni: ovviamente non è la regola per tutte le donne; 28 giorni è semplicemente la moda della distribuzione della gaussiana (*commenta un grafico, NdR*). Dalla diapositiva si vede come ci siano valori che si distribuiscono da una parte e dall'altra di questo valore. Stabilire i limiti dei valori normali è molto difficile e arbitrario; molto convenzionalmente si pone il limite superiore a circa 35 giorni, il limite inferiore, un po' più controverso, è posto dalla maggior parte dei testi a 21 giorni. Questi valori in realtà sono stati scelti più per una comodità di tipo matematico (28 sono 4 settimane, 35 sono 5, 21 sono 3); in realtà

stabilire un limite preciso è molto difficile e probabilmente 21 giorni sono pochi e sarebbe più appropriato stabilire un numero leggermente maggiore (24,23). In ogni caso tanto più ci si allontana dal numero 28 e tanto più esiste una variabilità e tanto maggiori possono essere i motivi per verificare cosa effettivamente accada in termini funzionali.

DEFINIZIONI

Alcune definizioni che è importante avere presente:

AMENORREA: letteralmente significa "mancanza di mestruazioni"; però in termini medici non è necessario che ci sia una totale mancanza di mestruazioni ma è sufficiente che queste siano molto sporadiche. Oggi si utilizza in genere, convenzionalmente, il limite dei tre mesi (quindi, di fatto, quando ci sono meno di 3-4 cicli all'anno oppure quando ci viene riferito che sono passati più di tre mesi dall'ultima mestruazione).

OLIGOMENORREA: quando la rarefazione dei cicli è maggiore, ovvero, quando la lunghezza dei cicli varia da 36 a 90 giorni (4-9 cicli mestruali per anno).

POLIMENORREA: fenomeno opposto, quindi quando si ha una distanza tra i cicli minore di 21 (o 22, 23, 24, è abbastanza arbitrario) giorni.

Un'altra distinzione che si fa è tra amenorrea **PRIMARIA** e **SECONDARIA**. Si noti che mentre spesso in endocrinologia per "primario" si intende un problema della ghiandola secernente l'ormone in questione e per "secondario" un problema di ipofisi e ipotalamo (ovvero nella ghiandola "regolatrice"), per l'ovaio è **DIVERSO**:

amenorrea **PRIMARIA** indica l'amenorrea che si osserva in una donna che non ha mai avuto una mestruazione; come termine temporale per definire questo fenomeno si usano i 16 anni compiuti se ci sono segni clinici di sviluppo sessuale, ovvero quando sono presenti i caratteri sessuali secondari, mentre la diagnosi si anticipa a 14 anni quando non sono ancora comparsi in alcun modo questi segni (e quindi significa che si è di fronte ad un problema di sviluppo).

Per amenorrea **SECONDARIA** invece si indica il quadro di amenorrea che insorge dopo il menarca: quindi la ragazza ha uno o più cicli e poi le mestruazioni si interrompono (nel senso che abbiamo visto prima, quindi ci sono delle latenze superiori ai tre mesi, non necessariamente si ha una completa scomparsa).

Un'altra distinzione che è utile tener presente e che dà delle informazioni sul tipo di problema alla base di questi disturbi è tra amenorrea **IPERGONADOTROPA** e amenorrea **NORMO o IPOGONADOTROPA** ovvero un' amenorrea in cui le gonadotropine sono alte oppure un' amenorrea in cui sono normali o basse; in linea generale il fatto che siano normali NON indica che la situazione sia normale ma semplicemente che il meccanismo è diverso: se troviamo un' amenorrea con gonadotropine alte ci dice che, siccome esiste un meccanismo di feedback negativo (oltre a quel momento di feedback positivo prima dell'ovulazione) per cui le gonadotropine aumentano quando mancano gli estrogeni, l'ipofisi non è inibita nel tentativo di far riprendere la produzione di estrogeni.

(In questo punto mi è sfuggito qualcosa, registrazione molto disturbata, NdR)

Quindi, quando abbiamo davanti una ragazza giovane, è sicuramente importante, se ha i disturbi mestruali, definire la situazione di sviluppo sessuale; questo si fa, e lo vedremo durante il corso di Pediatria, utilizzando delle tavole. Le più utilizzate sono quelle di Tanner, che si basano in particolare su due criteri: sviluppo della mammella e del pelo pubico (esistono diversi stadi che permettono di mettere a fuoco il momento dello sviluppo e poi di seguire nel tempo l'evoluzione appropriata di questi aspetti).

I disturbi mestruali sono frequentissimi nel sesso femminile e lo sono in modo particolare nei primi anni della vita riproduttiva. Nel grafico sono mostrati dei dati italiani di uno studio multicentrico ricavati dalle dichiarazioni delle ragazze (quindi vi è qualche limite ma d'altra parte è molto difficile studiare in altro modo questi aspetti): si vede come il menarca sia avvenuto in media a 12 anni e 3 mesi e come in tutte le fasce di età esaminate (età adolescenziale) le alterazioni del ciclo mestruale siano molto frequenti; la percentuale di ragazze che riferisce un ciclo mestruale regolare è circa l' 80% a 15 anni e il 90% dai 18 a 20 anni. Questo evidenzia come il 10 % delle ragazze anche in fase adolescenziale avanzata presenti irregolarità del ciclo e addirittura il 20% nei primi anni successivi al menarca.

Alcune di queste ragazze, il 2-5%, hanno polimenorrea, alcune (1-5%) hanno oligomenorrea o oligo-amenorrea mentre in altre è riferita un'irregolarità non specificata.

Data l'alta frequenza di queste alterazioni nei primi anni dopo il menarca è molto difficile valorizzare questa alterazione; ci vuole quindi molta cautela nel formulare delle diagnosi quando abbiamo a che fare con ragazze che hanno avuto il menarca da pochi anni. Alcune cose si possono diagnosticare ugualmente, per altre è necessario aspettare e osservare l'evoluzione del quadro.

Cause di amenorrea

Per i motivi che abbiamo visto prima, ovvero, come la mestruazione sia prodotto finale di un processo che ha diverse tappe, ci possono essere cause diverse dell' interruzione di un ciclo mestruale:

-FISIOLOGICHE: prepuberale, durante la gravidanza e l' allattamento, dopo la menopausa;

- PATOLOGICHE: (partendo dal basso, ovvero seguendo la logica vista prima) problematiche a carico dell'utero e della vagina, congenite o acquisite:mancato sviluppo dell'utero, processi infiammatori a carico dell'utero indotti da manovre abortive rudimentali (da noi non si vede più ma in altre popolazioni si osserva tuttora); cause ovariche:disgenesie (es. Sindrome di Turner), insufficienza ovarica prematura (quella che viene spesso chiamata "menopausa prematura"), tumori secernenti ormoni ovarici (estrogeni, androgeni..); cause ipotalamo- ipofisarie (saranno trattate studiando l'ipofisi): una delle cause più frequenti a partenza ipofisaria è l'aumento della prolattina; questo oltre a rappresentare un'epifenomeno del malfunzionamento di questa ghiandola (*non sono sicura, registrazione disturbata, NdR*), ha di per sé un'azione inibitoria sulla produzione della gonadotropine e può quindi portare a disturbi del ciclo mestruale e della funzione riproduttiva. Altre situazioni in cui ci sia un'ipersecrezione ipofisaria: morbo di Cushing (eccesso di produzione di ACTH), acromegalia (eccesso di produzione di GH).. Tumori di vario tipo che possono determinare, pur non producendo ormoni, un danno a carico delle cellule secernenti gonadotropine; lesioni di diverso tipo (traumatiche, infiltrative da infiammazione per es, vascolari come per es infarti..); infine forme ipotalamiche "funzionali", grande capitolo che comprende tutti quei disturbi in cui non si ha evidenza di una base organica, di una lesione, ma in cui l'ipotalamo non funziona correttamente.

Ci sono poi altre cause che non sono facilmente inseribili in questa sequenza di tappe anche perché possono agire su punti diversi: condizioni associate ad altre patologie endocrine che possono coincidere in parte, per quanto riguarda l'origine del problema, con l'ipersecrezione ipofisaria e in parte dipendono da altri meccanismi; poi una condizione molto frequente, considerata oggi la causa più comune di anovulazione: PCOS (Sindrome dell'Ovaio Policistico). Nonostante il nome faccia pensare a un problema ovarico, ancora non si sa da dove origini questo problema.

- Infine ci sono cause IATROGENE, cioè indotte da farmaci o sostanze comunque esogene.

Quindi quando una ragazza, una donna, si presenta con problemi di questo tipo bisogna tener presente che la problematica può essere localizzata in sedi molto diverse.

INSUFFICIENZA OVARICA PREMATURA

Si tratta di un quadro corrispondente a quello che osserviamo fisiologicamente dopo la menopausa che compare però prima dei 40 anni (età che viene usata come limite per definire la prematurità di questo fenomeno).

In questo tipo di situazione si ha aumento delle gonadotropine e questo ci permette facilmente di fare diagnosi sulla tipologia del problema.

Non è una condizione così rara come può sembrare: circa l'1% delle donne hanno un'insufficienza ovarica prematura e questa è la causa di circa il 10-30% delle amenorree primarie e del 5-20% delle amenorree secondarie. Quindi nelle ragazze che si presentano perché non mestruano e non hanno mai mestruato, in alcuni casi ci troviamo davanti a una situazione in cui la mestruazione non ci può essere perché quell'ovaio non è funzionante e non funzionerà mai.

L'origine è estremamente eterogenea, il professore dice di non voler entrare nel dettaglio e che lo vedremo nel corso di Ostetricia e Ginecologia; al primo posto di questa lista vediamo l'origine idiopatica: questo è un termine che identifica la nostra ignoranza; nella maggior parte dei casi noi non siamo in grado di capire perché la paziente ha questo tipo di situazione. Poi ci sono altre cause, come per esempio genetiche, cromosomiche, autoimmuni, metaboliche, tossiche, infettive, iatrogene... si noti come anche la parotite, più comunemente conosciuta per il problema che dà nel maschio, può dare il problema speculare anche nella femmina e causare quindi un'insufficienza ovarica prematura.

AMENORREA IPOTALAMICA FUNZIONALE

È una condizione ancora più frequente dell'insufficienza ovarica funzionale. È un disturbo funzionale nel senso che non si riesce ad identificare un'alterazione visibile ma si accompagna ad un disturbo della produzione ipotalamica di GnRH e di conseguenza anche della produzione di gonadotropine.

Da questo punto di vista va ricordato che nel sesso femminile la secrezione di gonadotropine deve essere PULSATILE affinché le cose funzionino regolarmente: se non si ha questa pulsatilità il sistema va incontro ad una desensibilizzazione e non è in grado di attivare la produzione ormonale da parte dell'ovaio.

Quando si crea questo disturbo nella produzione di GnRH e gonadotropine si determina un ipoestrogenismo oltre a tutto quello che ne consegue, quindi mancata maturazione dei follicoli e non avviene l'ovulazione.

Una delle cause più comuni di questo problema è la presenza di disturbi del comportamento alimentare: molto spesso si tratta di ragazze molto magre che hanno più o meno evidenti problematiche di questo tipo.

Un'altra causa comune è quella dell'attività sportiva, e le due cose possono anche andare di pari passo; comunque al di là di eventuali disturbi del comportamento alimentare, un'attività sportiva di elevato livello, sia in termini di volume (cioè di quantità di esercizio) sia in termini di intensità, può dare origine a disturbi di questo tipo.

Inoltre anche situazioni di stress prolungato e traumi psichici, dal banale esame a stress gravi, violenze, situazioni in cui si hanno delle grosse perturbazioni della psiche di una donna.

Similmente anche malattie croniche debilitanti possono accompagnarsi a questo tipo di problematica.

Quindi sono situazioni in cui non c'è una patologia vera e propria dell'ipotalamo ma il funzionamento di questo sistema di regolazione non è appropriato per una serie di influenze esterne.

AMENORREA DELL'ATLETA

Si tratta di un evento frequente che in molti casi, ma non necessariamente, è causato da un disturbo di tipo ipotalamico funzionale.

È soprattutto frequente negli sport in cui è opportuno in termini di prestazione avere un basso peso corporeo; praticando questi sport l'apporto calorico è necessariamente ridotto in rapporto alla spesa energetica. Per esempio ginnaste, ballerine, maratonete hanno prestazioni molto migliori se riescono a mantenere una bassa quantità di tessuto adiposo.

Questo comportamento si associa poi ad altri aspetti visti, come quantità ed intensità dell'esercizio, una componente di stress e tutto questo può sommarsi e portare a questo disturbo.

È stato osservato che affinché una ragazza cominci a mestruare è necessario che raggiunga una certa quantità di tessuto adiposo e poi perché continui ad avere mestruazioni regolari è necessario che questo grasso aumenti e raggiunga determinati livelli. In passato sono state anche quantificate le percentuali di grasso che devono essere raggiunte ma in realtà questo aspetto risente di parametri soggettivi e quindi non ha molto senso fare una quantificazione precisa.

Però il fenomeno sicuramente esiste ed è probabile che sia mediato dalla secrezione di ADIPOCHINE, cioè di ormoni prodotti dal tessuto adiposo. Il tessuto adiposo è risaputo essere un organo molto attivo dal punto di vista della produzione di sostanze e alcune di esse sicuramente influenzano il sistema riproduttivo. In alcune specie animali sicuramente è importantissima l'adiponectina in particolare ma non si sa se lo stessa valga per il sesso femminile nella nostra specie.

(Commenta un grafico, NdR) Nel grafico sono mostrate la secrezione di LH (che riflette la secrezione di GnRH che per motivi pratici e sicuramente etici non può essere misurata perché significherebbe fare un prelievo a livello del circolo portale ipotalamo-ipofisario) in donne sane, atlete e non, e in atlete con amenorrea (uno studio di questo tipo non si fa nella routine perché richiederebbe un campionamento molto frequente e preciso; si tratta di studi di fisiologia). Questa secrezione DEVE essere PULSATILE in condizioni normali; in condizioni di amenorrea si ha invece un quadro molto stazionario e ogni tanto, molto irregolarmente, si registra un picco: una situazione di questo tipo non è in grado di stimolare correttamente la produzione degli ormoni ipofisari.

Si noti però che in termini assoluti, se si guarda il prelievo del mattino, come tipicamente si fa, si troveranno in entrambi i casi valori normali!

Principali alterazioni endocrine causa di disturbi mestruali e anovulazioni

Ci sono una serie di patologie endocrine che possono portare disturbi di questo sistema:

- condizioni di iperandrogenismo: eccesso di ormoni androgeni in una donna, qualsiasi sia la loro origine (ovaio, surrene, farmacologicamente indotto..);
- iperprolattinemia (seguirà una lezione su questo argomento);
- disfunzioni della tiroide, sia l'iper- che l'ipotiroidismo (più spesso è l'ipotiroidismo alla base di questi aspetti);
- Sindrome di Cushing: eccesso di cortisolo o di ormoni ad azione analoga;
- Acromegalia: eccesso di GH;
- grave insulino - resistenza (situazione più caratteristica e caratterizzante): quadri rari di gravissima insulino - resistenza associati a livelli estremamente alti di insulina (per esempio per cause genetiche e quindi si avranno manifestazioni già nei primi anni di vita) portano a situazioni che si presentano con pigmentazione della cute, soprattutto in corrispondenza delle pieghe (collo, ascelle, inguine..), e quadri di fibromatosi estesa che altro non sono che la manifestazione dell'effetto dell'insulina sulla cute. L'insulina, oltre ad essere un ormone metabolico, è un fattore di crescita: normalmente questo effetto è minore alle concentrazioni fisiologiche ma se le concentrazioni sono molto alte questa sua azione diventa significativa.

Quindi quando ci sono quadri di questo tipo, associati a disturbi mestruali, dobbiamo sempre sospettare che l'origine del problema sia di questo tipo.

SINDROME DELL' OVAIO POLICISTICO

E' una condizione molto eterogenea dal punto di vista clinico, quindi difficile da categorizzare in maniera precisa.

E' molto comune: si stima che con i criteri di diagnosi attuali addirittura il 10,15,20% delle donne, a seconda dei criteri, abbiano una diagnosi di questo tipo.

Quando è espressa nella sua forma più tipica (frequenza più basse di prevalenza, 6-8%) è caratterizzata da manifestazioni di eccesso di androgeni e disfunzioni a livello ovarico.

E' una patologia eterogenea e quindi non si riconosce alcuna caratteristica che sia patognomica o obbligatoria; è una diagnosi di ESCLUSIONE (questo va tenuto presente fin dall'inizio).

Manifestazioni

CLINICHE

- alterazioni mestruali (spesso);
 - manifestazioni di iperandrogenismo come per esempio irsutismo (spesso);
 - obesità (spesso);
 - infertilità e problematiche di tipo riproduttivo (spesso), in associazione a disturbi mestruali e non.
- La percentuale di donne che hanno questi problemi non è mai il 100%, si arriva al massimo al 75%.

ORMONALI

alterazioni ormonali che accompagnano questa sindrome come:

- aumento degli androgeni ma spesso sono solo ai livelli superiori della norma;
- aumento dell' LH;
- aumento dell'insulina;

- riduzione di SHBG: "Sex Hormon Binding Globulin" ovvero "globulina legante gli ormoni sessuali"; si tratta di una delle proteine vettrici di ormoni che troviamo nel nostro organismo, questa in particolare lega testosterone, estrogeni e in misura minore altri ormoni.

MORFOLOGIA OVARICA

Si hanno delle caratteristiche modificazioni dell'ovaio ma non sono obbligatorie; sono quelle che hanno dato origine al nome della sindrome.

METABOLICHE

C'è difficoltà nel distinguere nettamente quello che è endocrino e quello che è metabolico: diabete, dislipidemia...

POSSIBILI SEQUELE

Ci sono dei potenziali rischi a distanza in termini di carcinoma dell'endometrio e, forse, aumentato rischio di tipo cardiovascolare (ci sono alcune evidenze indirette ma non si ha ancora una dimostrazione certa).

Diagnosi

Data l'eterogeneità di questa condizione è evidente che non è facile distinguere con certezza se una paziente che ha un disturbo mestruale ha questo tipo di problematica. Ovviamente esistono delle regole per fare questa diagnosi ma è importante tenere presente che si tratta di regole che non hanno basi solidissime e che quindi è una diagnosi che richiede sempre molta attenzione.

Queste sono le regole che la comunità scientifica si è data circa 10 anni fa; restano un po' controverse ma per il momento è così che si fa la diagnosi.

Innanzitutto è una diagnosi di ESCLUSIONE e come tale vanno subito escluse altre condizioni che potrebbero spiegare il quadro.

ci si basa poi su 3 elementi: 1) disturbo dell'ovulazione, che spesso significa disturbo del ciclo mestruale; 2) manifestazioni di iperandrogenismo, sia cliniche che laboratoristiche; 3) aspetto dell'ovaio.

Per fare diagnosi non è necessario che siano presenti tutti e tre questi aspetti ma ne bastano due qualsiasi tra questi. Questo introduce un'ulteriore eterogeneità nella diagnosi e nella categorizzazione di queste donne che quindi possono avere la stessa diagnosi quando hanno quadri diversi!

Abbiamo visto prima come la regola del “ciclo mestruale regolare = ovulazione” ha delle eccezioni ed è soprattutto in questo tipo di pazienti che si presenta il problema; ci sono alcuni studi che mostrano come addirittura il 15-20% delle donne con cicli regolari che potrebbero avere PCOS ha in realtà cicli anovulatori; quindi se abbiamo davanti un sospetto di questo tipo, per esempio ci si presenta una paziente irsuta, e vogliamo capire se ha o meno PCOS, non possiamo accontentarci delle caratteristiche del ciclo ma dobbiamo capire se c'è ovulazione andando per esempio a dosare progesterone in fase luteale. (Se c'è un ciclo chiaramente! Se la paziente è in amenorrea il problema non si pone). Ci sono poi anche metodi alternativi (per verificare la presenza dell'ovulazione, NdR).

(DOMANDA NON UDIBILE, NdR)

(Tornando ai metodi per verificare la presenza dell'ovulazione, NdR) Possiamo quindi dosare il progesterone, misurare la temperatura corporea, ecograficamente si può valutare la presenza del corpo luteo.. Ci sono quindi molti metodi ma quello più semplice dal punto di vista dell'endocrinologo è sicuramente dosare il progesterone in fase luteale.

Per misurare l'iperandrogenismo l'aspetto più importante dal punto di vista clinico è l'irsutismo ed è una misura che di solito si fa usando delle scale come quella mostrata sulle slides: osservando in diverse sedi corporee, ovvero quelle sedi in cui i peli fisiologicamente non dovrebbero esserci nella donna o dovrebbero essere comunque poco rappresentati e si valuta se questi sono invece presenti. Si attribuiscono dei punteggi in base alla presenza e l'abbondanza di peli in queste sedi (come labbro superiore, mento e così via) che vanno da 0 a 4; per esempio in una donna possiamo avere un labbro superiore con un punteggio di 2, al mento di 2,5 arrivando per esempio a 15. Convenzionalmente, sulla base anche di alcuni dati raccolti dalle popolazioni, per le donne caucasiche è considerato normale un punteggio fino a 7. Da 8 in poi si parla quindi di condizione patologica ma è chiaro come dire 7 o dire 8 con un sistema di questo tipo non offre una valutazione proprio "cristallina"; inoltre è anche abbastanza soggettivo, ovvero quello che a uno può sembrare 9 ad un altro può sembrare 7. Quando si è quindi vicini ai limiti la diagnosi è sempre leggermente debole.

Sicuramente preferibile sarebbe avere una buona misura dei livelli degli androgeni ma sfortunatamente sono dosaggi estremamente difficoltosi in termini di accuratezza con i metodi di routine attualmente disponibili. Inoltre quando si dosa il testosterone viene dosata la somma di frazioni del testosterone e questo solo in piccola parte è libero nel sangue: una frazione significativa

è legata all'albumina, che insieme alla frazione libera rappresenta la parte di androgeni biodisponibile, e una parte preponderante è legata alla proteina SHBG.

Se dosiamo il testosterone totale, come purtroppo siamo costretti a fare perché non abbiamo alternativa, dosiamo la somma di tutte e tre le componenti.

In molti laboratori troveremo il dosaggio del testosterone libero ma è un dosaggio che il professore ci invita a non fare mai perché non ha alcun significato nella donna, rappresenta una spesa inutile. Nel maschio ha un significato diverso perché le concentrazioni sono più alte ma nella donna, dove i livelli sono nettamente più bassi, è assolutamente inaffidabile.

Quando studiamo una donna iperandrogenica con la PCOS troviamo in molti casi valori del testosterone totale che sono di poco diversi dai limiti nella norma. Ma se andiamo a valutare le singole frazioni troviamo una situazione un po' diversa: aumenta la quota biodisponibile e diminuisce la quota legata alla SHBG. Si tenga presente che una caratteristica di questa sindrome è la riduzione di questa binding globulin e quindi a parità di testosterone normale aumenta la quota non legata che è quella biologicamente attiva.

(mostra un'immagine ecografica, NdR) Nell'immagine è mostrato, anche se non molto chiaramente, l'aspetto morfologico tipico dell'ovaio; con "policistico" non si intende altro che follicoli multipli che si fermano allo stadio preantrale. La caratteristica tipica di questa sindrome è che avviene una stimolazione alla crescita dei follicoli che poi però non riescono a maturare. Troviamo quindi tanti follicoli ma in stadi precoci che danno questo aspetto punteggiato all'ovaio, chiamato appunto "micropolicistico".

Domanda: "Non ho capito se sia SHBG ad essere ridotto di più o se per l'iperandrogenismo che è ridotto"

Risposta: In parte può essere ridotto per l'effetto dell'iperandrogenismo e questo accentua a sua volta l'effetto degli androgeni; in parte dipende da altri meccanismi, tra cui l'iperinsulinemia. Spesso è infatti presente iperinsulinemia e l'insulina è un potente regolatore della produzione di questa proteina: più insulina c'è, più bassa è l'SHBG.

Valutazione ecografia della morfologia ovarica

Quando si fa un'ecografia per valutare questi aspetti questa deve essere fatta possibilmente per via transvaginale per vedere meglio le ovaie, in particolar modo nel caso di una donna con eccesso di peso, e va eseguita in fase follicolare precoce (quindi se c'è una mestruazione va fatta nella fase appena successiva a questa mentre se invece si ha amenorrea si può fare in qualsiasi momento).

Se si trova un follicolo dominante o un corpo luteo e quindi l'ecografia non è stata fatta nel momento appropriato e c'è quindi una possibile ovulazione, allora non è possibile fare diagnosi e l'esame va rifatto in un altro momento.

La diagnosi si pone quando il numero dei follicoli (il professore fa riferimento alle regole attuali anche se probabilmente verranno modificate) è di almeno 12 e questi sono piccoli, tra i 2 e i 9 mm di diametro, oppure quando il volume ovarico, calcolato misurando i tre diametri e facendo la formula dell'ellissoide, è uguale o maggiore a 10ml.

Basta uno solo di questi due criteri su un ovaio soltanto dei due per poter affermare che l'ovaio è micropolicistico.

Si noti che non va dato credito al referto ecografico "ovaio di aspetto micropolicistico": se l'operatore scrive solo questo non è possibile dare valore all'esame perché non è sufficientemente circostanziato. (E' come se ci venisse detto "testosterone alto", che da solo non vuol dire nulla!).

Avere l'ovaio micropolicistico all'ecografia non significa però avere PCOS. Questo è uno degli elementi su cui si basa la diagnosi ma non è ?? (*immagino intenda non è l'unico, NdR*).

Accanto a donne che hanno questo aspetto ecografico e hanno la PCOS, ci sono molte situazioni in cui l'ovaio ha un aspetto policistico senza che l'origine sia riconducibile alla PCOS e soprattutto questo quadro si può trovare in molte donne che sono per il resto apparentemente del tutto normali.

Quindi se una donna ha un ciclo regolare, non ha manifestazioni di iperandrogenismo e all'ecografia presenta un aspetto micropolicistico questo non ha un significato patologico; lo diventa nel momento in cui sono presenti altri aspetti.

E' una diagnosi di esclusione e come tale bisogna escludere potenziali cause di questi aspetti che non sono inquadrabili nella PCOS; le raccomandazioni che vengono fatte in genere sono:

- dosare il TSH (ormone ipofisario che regola la funzione tiroidea e che è il principale indicatore di questa); il 17alfa idrossiprogesterone (verrà trattato in un'altra lezione; si tratta di un precursore della sintesi degli androgeni e che aumenta quando esiste un difetto enzimatico surrenalico); la prolattina.

Questi sono tutti dosaggi da fare sistematicamente per escludere le principali cause secondarie in termini di rischio probabilistico.

- Un'altra eventualità importante da considerare è quella del tumore che produce androgeni: questo viene però di solito sospettato sulla base anche della storia clinica, ovvero tipica è una comparsa

improvvisa, brusca, importante e non graduale dalla pubertà in poi come nella PCOS, di manifestazioni di iperandrogenismo.

- Ci sono poi altre patologie endocrine che possono provocare manifestazioni simili: per esempio le grandi insulinoresistenze, la sindrome di Cushing... Ma non è razionale cercare sistematicamente queste ipotesi perché la diagnostica è complessa e costosa e come tale va fatta solo sulla base di motivi validi nella presentazione clinica che possano implicare questa scelta.

Nella PCOS sono presenti altre problematiche che richiedono una valutazione:

- spesso presentano un eccesso di peso: una ricerca ha mostrato che lo sono il 40-60% delle donne con PCOS in base alle casistiche; bisogna quindi valutare gli aspetti relativi all'obesità. Si tratta di un'obesità di tipo centrale.

- Tolleranza ai carboidrati;

- Sindrome delle apnee notturne, soprattutto quando è presente obesità;

- altri fattori di rischio cardiovascolare che in questa patologia sono più comuni che nei controlli sani;

- disturbi di tipo psicologico che possono essere presenti in relazione agli aspetti negativi che questa sindrome può determinare sull'aspetto di una ragazza, come l'eccesso di peso, e inoltre un ciclo mestruale non adeguato può far sentire la paziente non adeguatamente donna e creare quindi delle problematiche che poi possono compromettere le sue relazioni sociali.

L'**insulinoresistenza** in queste donne è molto frequente; circa il 70% delle donne con PCOS hanno insulinoresistenza. Non si tratta di insulinoresistenze estreme come quelle viste prima ma paragonabili a quelle che possiamo trovare in una persona con diabete tipo 2 o con obesità.

Circa un terzo di queste donne hanno una **sindrome metabolica**. (*Commenta un grafico delle slides in cui è mostrata la prevalenza della sindrome metabolica in donne della popolazione generale americana e in donne con PCOS, NdR*). I valori di prevalenza nelle donne con PCOS anticipano di circa 30 anni quelli della popolazione generale. Questo sta a indicare un aumentato rischio cardiovascolare ed è uno dei motivi per cui c'è un'estrema attenzione intorno al problema PCOS anche se poi la gestione pratica di questa sindrome non è appropriata e si limita al controllo degli effetti sintomatici.

Oggi si ritiene che l'insulinoresistenza e, quando presente, l'eccesso di insulina, rappresentino un meccanismo alla base dell'origine della malattia e gli attori che danno luogo alla PCOS sono proprio da una parte l'insulina in eccesso e dall'altra l'eccesso di androgeni che, tra l'altro (senza

entrare nel dettaglio), sono in grado di potenziarsi reciprocamente: l'insulinoresistenza è un grado di provocare iperandrogenismo e questo a sua volta è in grado di rendere i tessuti insulinoresistenti. Per cui qualunque sia l'origine del problema, che resta ancora sconosciuta, quando il processo si accende questo tende ad automantenersi in un circolo vizioso.

Ipotesi patogenetica

(Commenta uno schema, NdR) L'ipotesi che si fa da alcuni anni è che esista in molte di queste donne un difetto metabolico (il muscolo è il principale bersaglio dell'insulina in termini di utilizzazione del glucosio). Si ha quindi un problema metabolico che riguarda l'azione dell'insulina su questo e altri tessuti; con i meccanismi di compenso aumentano i livelli di insulina che provocano una riduzione dell'SHBG e quindi a parità di testosterone totale aumenta la quota attiva biologicamente e oltretutto determinano una modulazione nella produzione di ormoni a livello di diverse ghiandole: forse ipofisi (ma probabilmente no), sicuramente ovaio e surrene; tutto questo porta alla fine ad un'aumentata produzione di ormoni androgeni.

Quindi si ha da un lato l'iperproduzione di androgeni, dall'altro la riduzione della proteina legante e l'effetto finale è ovviamente un potenziamento ancora superiore dell'azione di questi ormoni.

Questa non è la regola in tutte le donne perché come visto prima l'insulinoresistenza è presente in circa il 70% delle donne con PCOS. Nelle altre i meccanismi che danno origine al problema devono essere altri.

(Commenta un altro grafico, NdR) In questo grafico viene mostrato cosa può significare **l'azione dell'insulina sull'ovaio**: le cellule tecali produttrici di androgeni, in vitro, se sottoposte a concentrazioni crescenti di insulina, producono maggiori quantità di testosterone. Se la stessa cosa viene fatta con cellule tecali proveniente da donne con PCOS il risultato è ancora più ampio: questo indica come nelle donne con PCOS, o almeno in un sottogruppo, esista una ipersensibilità dell'ovaio a questo stimolo dell'insulina che in queste donne amplifica particolarmente la produzione di androgeni.

Se questo dipenda da un problema primitivo dell'ovaio oppure da qualcos'altro ancora non è chiaro.

Passiamo al problema del **diabete**: *(commenta un grafico, NdR)* il grafico mostra una metanalisi sul rischio di diabete tipo 2 associato alla presenza di PCOS rispetto a controlli; valutando sia tutti gli studi che hanno fatto questo confronto sia limitandosi a sottogruppi con lo stesso BMI *(discorso non molto chiaro, NdR)* il risultato non cambia e l'odds ratio è di circa 4: ovvero il rischio di

diabete in una donna con una diagnosi di PCOS è quattro volte superiore a quello di una donna senza PCOS.

Per questo alcune linee guida raccomandano di far fare a tutte le donne con diagnosi di PCOS un carico orale di glucosio per documentare la presenza di diabete mentre altre linee guida suggeriscono di farlo solo in presenza di fattori di rischio.

In particolare, i **fattori di rischio** ritenuti più importanti da questo punto di vista sono: -obesità (BMI > 30);

- età > 40 anni (l'età è l'elemento che si associa a una maggiore probabilità di alterazioni della glicemia);

- storia personale di diabete gestazionale;

- storia familiare, almeno di primo grado, di diabete tipo 2.

Questi sono tutti aspetti che aumentano notevolmente la probabilità di trovare delle alterazioni.

Non possiamo basarci solo sulla glicemia a digiuno come elemento di giudizio: molte volte si trova la glicemia a digiuno normale mentre si trova poi un'alterata risposta al carico orale di glucosio.

Queste linee guida suggeriscono, se il test risulta negativo, di ripeterlo comunque ogni due anni circa.

Sono tutte decisioni un po' arbitrarie ma, orientativamente, questo può essere indicativo.

Infine, per quanto riguarda il **rischio cardiovascolare** non ci sono evidenze e studi che ci confermino che questo rischio sia aumentato in queste pazienti; queste però sono spesso obese, spesso hanno il diabete, spesso hanno la sindrome metabolica... Quindi molti problemi che sappiamo essere associati ad un aumentato rischio cardiovascolare.

Abbiamo a disposizione per la maggior parte solo dati indiretti come quello mostrato dal grafico sulle slides che rappresenta uno studio fatto da una coorte di grandi dimensioni (circa 100.000 donne) di infermiere americane che ha documentato l'associazione fra irregolarità mestruali (non necessariamente diagnosi di PCOS) ed eventi cardiovascolari totali, fatali e non: questi si sono dimostrati essere più frequenti nelle donne con cicli mestruali molto irregolari.

Lezione di Endocrinologia del 30/4/2014 (1)

Sbobinatore: Reffo Elena. Revisore: De Cao Giulia.

Argomento: IPOFISI.

Professore: .

ENDOCRINOLOGIA 30/4/2014

Prof. Bonora

Sbobinatore: Elena Reffo

Revisore: Giulia De Cao

Il professore conferma che l'esame di Patologia Sistemica II si terrà in data 11/6 e anticipa la lezione prevista per il 26/5 16.30-18.00 al 12/5 16.30 18.00

IPOFISI

I numeri delle slide si riferiscono alla lezione "Ipofisi" caricata su www.medicinaverona.it

Anatomia e Fisiologia

Slide 2

L'ipofisi è quell'organo che si trova dietro il seno sfenoidale, "in mezzo al cranio", "appesa sotto il cervello", "dietro il naso". Infatti nella chirurgia dell'ipofisi in genere si sale dal naso e si va alla sella per rimuovere gli adenomi.

Slide 3

È un organo piccolo, non facilmente accessibile, fondamentale per il controllo della funzione endocrina di tante altre ghiandole.

È formata da:

- Una **porzione posteriore**, che può essere soggetta fundamentalmente a un tipo di patologia, il diabete insipido, in cui mancano gli ormoni prodotti dalla porzione posteriore (*il prof dice che non riuscirà a fare questa parte a lezione, dobbiamo studiarla per conto nostro, Ndr*);
- Una **porzione anteriore**, che produce diverse tropine le quali controllano il surrene, la tiroide, le gonadi, la crescita e una serie di altre funzioni metaboliche e non metaboliche attraverso l'ormone della crescita (*GH*).

L'ipofisi posteriore è strettamente associata, per contiguità anatomica, ma anche per una questione di carattere funzionale, all'ipotalamo: vi sono i nervi che arrivano dal nucleo paraventricolare e supraottico che producono sostanze con caratteristiche neuroendocrine, le quali vengono poi rilasciate dall'ipofisi posteriore (per esempio ormone antidiuretico, ossitocina).

Slide 4

Al contrario, la porzione anteriore dell'ipofisi è controllata dall'ipotalamo non con un controllo neuroendocrino ma con un controllo di carattere squisitamente endocrino, per cui sostanze con le caratteristiche di ormoni arrivano all'ipofisi anteriore attraverso il sangue e vi è questa ricca rete, che viene definita **sistema portale ipofisario**, per cui dalle arteriole si sfoccano una serie di venule. Tali venule non sono responsabili di portare via sangue, ma di portare sostanze con

caratteristiche endocrine dall'ipotalamo, per stimolare o per inibire la funzione delle cellule di diverso tipo che costituiscono l'ipofisi anteriore.

Slide 5

È importante ricordare che l'ipofisi ha una contiguità con una serie di strutture nervose e vascolari:

- quelle **vascolari** portano sangue verso l'encefalo e portano indietro sangue dall'encefalo;
- quelle **nervose** fanno parte del novero dei nervi cranici, che hanno a che vedere in particolare modo con la funzione motoria degli occhi. Nella slide si vedono l'oculomotore, il trocleare, l'abducente (3-4-6 nervo cranico) i quali possono essere interessati in determinate circostanze dai processi espansivi dell'ipofisi, causando problemi di motilità oculare. Si vedono anche: la branca del trigemino, ma in genere questa non ha problemi, il seno sfenoidale anteriormente e inferiormente alla sella e il chiasma ottico, anch'esso interessato in alcune condizioni di patologie espansive ipofisarie, infatti il paziente potrà lamentare disturbi del campo visivo.

Slide 6

Nella slide vedete che i nervi oculomotori, così come la carotide interna, si collocano lateralmente e un po' più caudalmente rispetto all'ipofisi nei seni cavernosi.

L'ipofisi può espandersi in diverse direzioni:

- **Lateralmente**, causando un problema agli oculomotori;
- **Superiormente**, cioè verso il chiasma, causando problemi di vista;
- **Inferiormente**, cioè verso i seni sfenoidali, causando un problema che consiste in una mancanza di separazione netta di compartimenti che dovrebbero essere distinti: da un lato l'encefalo e le meningi e dall'altro il compartimento dei seni nasali e paranasali, i quali sono colonizzati dai germi perché in contatto con l'esterno, per cui i germi potrebbero risalire e determinare per esempio problemi di encefalite o meningite.

Slide 7

L'ipofisi, quindi, è una sorta di centralina che riceve una serie di input dal sistema nervoso centrale e, attraverso il sistema circolatorio, anche dalla periferia. Vi sono ormoni che hanno un'azione di stimolazione o inibizione della funzione dell'ipofisi, così come vi sono degli input neuroendocrini che arrivano dall'ipotalamo ma anche da altre sedi del sistema nervoso centrale.

Le uscite sono verso:

- Le **ghiandole endocrine** classiche: la tiroide, il surrene le gonadi;
- La **mammella** su cui l'ipofisi agisce tramite la prolattina;
- I **tessuti extra-endocrini** con un'azione mediata dal GH e dalle molecole che fanno da intermediarie tra il GH e le funzioni periferiche, come igf1.

Slide 8

L'immagine, molto schematicamente, ricorda da un lato il sistema portale ipofisario, dall'altro la connessione con l'ipotalamo e le ghiandole bersaglio. Gli ormoni prodotti dall'ipofisi sono: TSH, ACTH, prolattina, GH, LH, FSH.

Slide 9

Nella slide vediamo i controllori delle cellule dell'ipofisi anteriore che arrivano dall'ipotalamo:

- TRH induce il rilascio di TSH, il quale stimola la tiroide a produrre T4 e T3;
- LHRH induce il rilascio di LH, il quale agisce sulle gonadi che producono di conseguenza Estradiolo e Testosterone (il primo eccede largamente il secondo nel caso della femmina, il secondo eccede largamente il primo nel caso del maschio);
- LHRH controlla anche FSH, il quale agisce sulla gonade e anch'esso induce la produzione di Testosterone, Estradiolo e, in più, Inibina;
- Somatostatina è un inibitore del GH, mentre GHRH è uno stimolatore del GH, le ghiandole bersaglio sono tante, e il mediatore, cioè quello che fa feedback ormonale in inibizione, è igf1;
- Dopamina, che veniva chiamata PIF o prolactin inhibiting factor, è un'inibitore della Prolattina, la prolattina è stimolata dal TRH;
- CRH induce il rilascio di ACTH, il quale agisce sul surrene inducendo la produzione di cortisolo;
- ADH, o Arginin Vasopressina, induce anch'esso il rilascio di ACTH, e quindi una parte dell'azione, molto meno intensa di quella esercitata dal CRH, è esercitata anche dall'ADH.

Slide 10

Una cosa importante da ricordare, soprattutto perché ha a che vedere con la diagnostica di laboratorio, è che alcuni di questi ormoni hanno un **ritmo circadiano** e hanno anche una certa **pulsatilità** di secrezione.

Se effettuiamo dei prelievi nel corso della giornata ci dobbiamo aspettare delle diversità, che sono peculiari dei vari ormoni:

- ACTH ha il picco subito prima del risveglio, verso le 7-8 del mattino, e il valore più basso alla sera; di conseguenza il cortisolo sarà più alto al mattino di quanto non avvenga alla sera;
- La prolattina ha il picco nella seconda metà della notte e il nadir a mezzogiorno;
- Il GH ha il picco nella prima metà della notte e il nadir al mattino;
- Il TSH è un po' più alto di notte e il nadir al mattino.

Dal punto di vista della diagnostica di laboratorio il ritmo circadiano del cortisolo è molto importante, perché una disruption del ritmo circadiano del cortisolo è un indicatore di patologia. Quindi è importante scegliere in che momento della giornata fare determinati prelievi e tenere conto dell'ora in cui sono fatti i prelievi per interpretare i dati di laboratorio.

Slide 11

L'altra caratteristica importante è quella della **pulsatilità**. Ad esempio il GH si osserva in vari momenti della giornata ma in certi momenti di più, e ha un suo certo ritmo che viene perduto in occasione di malattie: in questo caso vediamo l'acromegalia (situazione clinica caratterizzata dall'aumentata secrezione di GH) in cui il ritmo è totalmente perduto. Altri ormoni che oscillano molto sono per esempio la prolattina, LH e FSH.

Patologia

Slide 12

Quando parliamo di patologia ipofisaria dobbiamo avere in mente tre problemi potenziali:

- 1- **Iperfunzione:** qualcosa funziona di più, e in genere l'eccesso di funzione è selettivo, cioè c'è una sola tropina ipofisaria che viene secreta in eccesso;
- 2- **Ipofunzione:** un deficit di funzione che più spesso è di carattere globale più che un deficit selettivo;
- 3- **Normofunzione** con problema di massa: condizione di normale funzione ipofisaria ma con il problema clinico determinato dal fatto che c'è una massa intracranica (la massa ci può essere anche in condizione di una iperfunzione o una ipofunzione).

Tumori ipofisari

Slide 13

I tumori ipofisari sono il 10-15% dei tumori intracranici operati, per cui è una porzione consistente. Una parte di questi tra l'altro decorre in modo asintomatico o non determina sintomi specifici che portano all'identificazione di questo problema, infatti, in corso di autopsia, nel 5-25% dei casi viene riscontrato un tumore ipofisario che magari non ha mai dato segni di sé (sostanzialmente perché è del tipo "non funzionante").

Possono essere:

- **Microadenomi**, meno di 10 mm;
- **Macroadenomi**, più di 10 mm.

Spesso si trovano per caso, per esempio con imaging dell'encefalo eseguito per altro motivo (per esempio ictus, vasculopatia o patologia degenerativa), e allora si parla di **incidentaloma**.

Raramente sono tumori maligni, quando lo sono qualche volta danno metastasi. Ma nella slide si fa riferimento alle metastasi che possono essere localizzate a livello dell'ipofisi di tumori che hanno un'altra origine (per esempio mammella, polmone).

Slide 14

Si parla di tumori ipofisari **secernenti** e **non secernenti**.

Quando sono sufficientemente grandi si possono avere segni e sintomi di massa. Considerando dove si trova l'ipofisi, ristretta nella sella turcica, non ha tanto spazio per crescere perché è circondata da osso e quindi è molto facile che una massa che raggiunge le dimensioni di 1 cm o anche meno dia un segno di sé.

Slide 15

I non secernenti sono almeno il 25%.

Tra i secernenti i più frequenti sono quelli che producono prolattina (40% dei casi), al secondo posto i secernenti GH, poi ci sono quelli che producono insieme GH e prolattina e poi, molto più rari ma che, tutti insieme, arrivano a un 10%, ci sono quelli che producono ACTH, TSH, LH, FSH.

Slide 16

Non presente nelle slide proposte dal prof. quest'anno

Slide 17

Gli effetti massa delle neoplasie ipofisarie:

- **Cefalea:** il diaframma della sella è innervato e quindi se si stira può generare dolore, mentre, se la massa è particolarmente voluminosa, si crea un aumento della pressione intracranica e quindi uno stiramento delle meningi, e il dolore viene da quello;
- **Disturbi visivi:** l'interessamento del chiasma porta a emianopsia, se non è una massa così voluminosa ci possono essere disturbi campimetrici più limitati e si parla di scotomi, e infine disturbi della motilità oculare cioè diplopia o comunque non riuscire a vedere bene quando si gira l'occhio;
- **Sindrome da deconnessione del peduncolo:** perdita della normale connessione tra ipofisi e ipotalamo per cui viene meno la fisiologica attività di stimolazione e inibizione esercitata dall'ipotalamo sull'ipofisi, per esempio viene a mancare l'attività inibitoria sulla prolattina per cui nel sangue si ha aumento della prolattinemia;
- **Papilla da stasi:** se c'è un aumento importante della pressione intracranica con ostruzione del flusso del LCR, il paziente vede molto offuscato;
- **Interessamento delle fosse nasali:** la soluzione di continuo fra sella, seno sfenoidale, parte superiore delle fosse nasali può far sì che ci sia liquor che scende dall'alto e che scola dal naso e che agenti patogeni risalgano e causino infezione;
- **Epilessia temporale:** in situazioni rarissime, perché bisogna che ci sia una massa che cresce in maniera incontrollata e sale verso i lobi temporali (*il prof dice di non averla mai vista, Ndr*).

Slide 18

Emianopsia bitemporale:

- Dipende dal fatto che l'ipofisi cresce verso l'alto interessando la parte centrale del chiasma, che è quella dove decussano le fibre nervose che arrivano dalla parte nasale della retina e che è responsabile della visione delle parti più laterali dei campi visivi (la parte mediale della retina è quella che vede di lato);
- Il paziente ha problemi a vedere le porzioni più laterali del campo visivo;
- È un disturbo tipico dell'adenoma ipofisario perché è facile che si accresca verso l'alto piuttosto che andare lateralmente dove c'è osso, fino a invadere i seni cavernosi;
- Se è più laterale avremo fenomeni non di emianopsia bitemporale ma piuttosto una ambliopia, ma è più raro.

Slide 19

Meccanismi della cefalea:

- La dura viene stirata perché c'è l'adenoma che cresce all'interno di questo spazio ristretto;
- Ci possono essere lesioni più grandi che comprimono posteriormente verso il ponte, il ponte si sposta leggermente all'indietro e ostruisce il terzo ventricolo o ne rende più difficile lo scarico e quindi si ha idrocefalo.

Slide 20

Se il tumore si estende lateralmente si ha l'interessamento dei seni sfenoidali e di conseguenza paralisi degli oculomotori e fenomeno dell'epilessia temporale.

Se il tumore si estende inferiormente vi può essere rinoliquorrea perché si crea continuità tra la sella, il seno sfenoidale e le fosse nasali.

Slide 21

Diagnostica:

- La prima cosa da fare è capire se c'è un problema di funzione, che può essere in eccesso o in difetto. In eccesso quando una delle cellule che costituiscono l'ipofisi anteriore comincia a dar luogo a una proliferazione tale da configurare poi lo sviluppo di un adenoma che produce in eccesso quella tropina. Oppure una sofferenza complessiva o parziale legata al fatto che c'è qualcosa dentro, che potrebbe essere un adenoma non funzionante, o un altro tipo di tumore o anche un adenoma iperfunzionante, che determina, per fenomeni di compressione, una ipofunzione delle altre cellule ipofisarie;
- Possono non esserci problemi di funzione ma solamente problemi di massa, che vanno cercati nelle alterazioni del campo visivo;
- Determinare la situazione anatomica sellare e extra-sellare.

Quindi per fare diagnosi:

- il laboratorio;
- il campo visivo;
- la risonanza magnetica.

Slide 22

Imaging:

- Si usa fondamentalmente la **risonanza magnetica** e in una certa percentuale di casi si fa **TAC** (in persone che non possono fare la risonanza perché ad esempio non sono in grado di stare ferme dentro l'apparecchio);
- In passato si usavano: radiografia standard, stratigrafia, arteriografia, pneumoencefalografia, ma non si usano più.

Slide 23

Nell'immagine si vedono l'ipofisi, il seno sfenoidale, il chiasma, i lobi temporali, i seni cavernosi, l'adenoma ipofisario che è appena fuori dei limiti del microadenoma e quindi è un macroadenoma di 11 mm nel lobo destro, che non va a interessare il chiasma né si espande lateralmente.

Slide 24

Se l'adenoma è più grande con un altro taglio di immagine si possono trovare lesioni più sfumate.

Slide 25

Un'immagine laterale in cui l'adenoma è visibile nella massa un po' più scura nel contesto dell'ipofisi. Si vedono il chiasma e il peduncolo.

Slide 26

Nell'immagine a sinistra un adenoma un po' più grande che ha invaso il seno sfenoidale e ha invaso lateralmente il seno cavernoso.

Nell'immagine a destra l'adenoma va a toccare il chiasma che si trova superiormente per cui c'è da aspettarsi che questo abbia un disturbo campimetrico (anche se non c'è sempre questa associazione).

Slide 27

Sindromi cliniche nei tumori ipofisari secernenti:

- Acromegalia quando c'è un eccesso di GH;
- Ipogonadismo quando c'è un eccesso di prolattina (nella donna comporta infertilità, nell'uomo disturbo dell'erezione e diminuzione della libido);
- Morbo di Cushing quando c'è un eccesso di ACTH e il surrene produce quindi più cortisolo;
- Iperipertiroidismo quando c'è eccesso di TSH;
- Ipogonadismo quando c'è un eccesso di LH (ipogonadismo perché viene a perdersi la normale pulsatilità di secrezione che è quella che garantisce una normale funzione della ghiandola bersaglio, quindi vi è uno stimolo continuativo al posto che pulsatile e si ha difetto di funzione)

Acromegalia

Slide 28

È una condizione clinica caratterizzata dall'ipersecrezione di GH.

Tipicamente viene diagnosticata nell'età adulta.

Esiste una corrispettiva diagnosi in età prepubere che si chiama Gigantismo perché l'eccesso di GH si presenta in una situazione in cui ancora non sono chiuse le cartilagini di accrescimento e quindi le ossa lunghe possono allungarsi per cui questi soggetti diventano molto alti. Nell'adulto, essendo chiuse le cartilagini di accrescimento, non c'è la crescita delle ossa lunghe e questo di fatto fa allungare le ossa ma non allungare.

La crescita ossea eccessiva è dovuta all'azione sia del GH che di igf1.

I tessuti molli diventano più spessi, gli organi interni si ingrandiscono.

È una malattia che progredisce lentamente negli anni perciò in genere c'è un importante ritardo nella diagnosi.

Può essere disabilitante. Può portare a morte il paziente perché questo ha un aumentato rischio di malattie cardiovascolari, diabete, ipertensione, neoplasie (perché GH e igf1 sono fattori di crescita che quindi favoriscono crescita e proliferazione cellulare).

Slide 29

Il GH non ha a che vedere solo con la crescita, ha un ventaglio di azioni che interessano tanti tessuti:

- Sul **fegato** stimola la sintesi di igf1, che è un amplificatore dell'azione del GH (GH ha un'azione diretta perché ha dei recettori sulle cellule ma agisce anche stimolando il rilascio di igf1 da parte di vari tessuti primo fra tutti il fegato). Igf1 agisce come un ormone perché circola e va ad agire legandosi a specifici recettori, apparentati con i recettori dell'insulina, esercitando azioni in parte sinergiche a quelle di GH;

- Sul **muscolo** aumenta la sintesi proteica e riduce l'utilizzazione del glucosio, motivo per cui spesso questi pazienti hanno il diabete;
- Sul **tessuto adiposo** aumenta la lipolisi e la sintesi proteica. L'aumento della lipolisi crea una condizione clinica che richiama un po' quello che accade nell'obesità: gli FFA possono alterare la produzione epatica di glucosio e quindi creare un background perché questi pazienti più facilmente abbiano diabete o un afflusso di substrati che portano a un'aumentata sintesi di lipidi o proteine perché questi hanno una dislipidemia, e questo spiega anche l'aumentato rischio di aterosclerosi;
- Sui **fibroblasti** dei tessuti osteoarticolari induce la sintesi di igf1.

Slide 30

Non presente nelle slide proposte dal prof. quest'anno

Slide 31

Esiste un meccanismo di controllo con tre protagonisti: l'ipotalamo, l'ipofisi e i vari tessuti periferici che producono igf1. Per cui l'ipotalamo con GHRH stimola l'ipofisi, con la somatostatina la inibisce. L'ipofisi con GH stimola i tessuti periferici alla produzione di igf1. Esiste un feedback negativo lungo di igf1 su GHRH e feedback negativo più corto di igf1 su GH. Igf1 stimola la somatostatina chiudendo così il cerchio.

Slide 32

Epidemiologia:

- Non è frequente, la prevalenza è di 40-70 casi/1 milione di abitanti, quindi per esempio in provincia di Verona ci sono 40-70 persone con acromegalia;
- Incidenza: 3-4/1 milione di abitanti/anno;
- L'età media di insorgenza è 32 anni, l'età media alla diagnosi è 42 anni, quindi c'è un ritardo di circa 10 anni perché la malattia dà segni di sé molto lentamente e quindi la diagnosi può sfuggire.

Slide 33

L'eccesso di GH la maggior parte delle volte viene dall'ipofisi, cioè c'è un adenoma ipofisario che produce GH, più raramente può essere un tumore ipofisario ectopico, per esempio nel seno faringeo o seno sfenoideo, o un problema extraipofisario per esempio di ovaio e mammella.

C'è una piccola percentuale di casi in cui il problema è a monte del GH e cioè c'è un tumore che produce GHRH, che può essere quindi a livello del SNC, come un gangliocitoma o in altre sedi per esempio un carcinoma a livello dei bronchi, intestino, isole pancreatiche.

Slide 34

Fisiopatologia e clinica

Il paziente presenta:

- L'aumento del GH e tutti i problemi a valle: cambiamenti morfologici, alterazioni ormonali, alterazioni metaboliche;
- Effetto massa e quindi: emicrania e difetti visivi;

- visto che questi sono solitamente macroadenomi, problemi sulla produzione delle altre tropine ipofisarie, per cui ci può essere: difetto di produzione di GHRH e quindi problemi a livello delle gonadi, o di TSH e quindi problemi a livello della tiroide, o di ACTH e quindi problemi a livello del surrene.

Slide 35

Segni e sintomi:

- 100% di queste persone hanno alterazioni somatiche molto caratteristiche;
- Poi una % variabile di soggetti ha altri sintomi: ispessimento dei tessuti molli, parestesie, ipersudorazione, cefalea, alterazione del ciclo mestruale legata alla perdita dell'integrità dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, impotenza, sindrome del tunnel carpale (per ispessimento dei tessuti molli), torpore mentale, astenia, ipertensione, artralgie, diabete.

Slide 36-43

I soggetti presentano delle caratteristiche somatiche ben riconoscibili (*il prof dice che "sembrano tutti parenti", Ndr*):

- Hanno le mani e le dita grosse (*"assomigliano a dei wurstel" secondo il prof, Ndr*);
- Una delle prime cose che viene chiesta al paziente è se ha dovuto cambiare i guanti, cambiare la fede, tagliare gli anelli, cambiare il cappello, le scarpe;
- Anche i piedi diventano più grossi, più tozzi;
- Il viso assume le caratteristiche si vedono nella slide 40: la mandibola si ingrossa, si sposta in avanti, il naso è largo, le labbra sono spesse, gli zigomi sono più sporgenti, le bozze frontali sono più pronunciate, il solco nasolabiale è più spesso, perché anche i tessuti molli si ispessiscono;
- Hanno macroglossia (*il prof dice che hanno un'espressione "ebete", Ndr*);
- Prognatismo: la mandibola si allunga, l'arcata dentaria inferiore è davanti a quella superiore;
- Proprio per il fatto che la mandibola si allarga, si allunga, i denti si allontanano l'uno dall'altro, c'è diastasi dei denti.

Slide 44

Nel corso degli anni il quadro procede lentamente.

Slide 45

Queste fotografie sono a distanza di molti meno anni l'una dall'altra rispetto alla slide precedente. Il familiare o il medico di famiglia che vedono frequentemente il paziente possono non cogliere il cambiamento.

Slide 46

Si ha l'ingrandimento degli organi interni, qui vediamo il cuore; tra l'altro è un fenomeno reversibile con la terapia.

Slide 47

Complicanze:

- Diabete;
- Bpco, perché si restringono le vie aeree;
- Sindrome delle apnee notturne, per collasso dell'ipofaringe e macroglossia;
- Iperensione, per espansione di volume e iperattività del simpatico;
- Cardiomegalia;
- Insufficienza cardiaca, per i fenomeni di fibrosi miocardica;
- Ipercalciuria, perché viene idrossilata più vitamina D e quindi c'è maggior rischio di calcoli renali;
- Dolore osteoarticolari;
- Rischio di neoplasie maligne, soprattutto tumori del colon;
- Fenomeni di compressione di radici nervose o di nervi per cui possono avere una lombosciatalgia, sindrome del tunnel carpale o altre manifestazioni di carattere neurologico.

Slide 48

Diagnostica:

- **Quadro clinico** in genere suggerisce fortemente che ci sia questo problema, solo guardare queste persone indirizza molto;
- **Dosaggi ormonali:** si misurano GH e igf1. Si può fare un ritmo circadiano del GH, dei prelievi seriati, per evitare il problema delle oscillazioni. Essendo che il GH normalmente oscilla tra 0 e 5 ng/ml, quando noi troviamo un valore di 50 ng/ml non facciamo neanche valutazioni sul ritmo circadiano, è chiaramente diagnostico. Però a volte non si riesce, e allora dobbiamo fare manipolazione del sistema cioè dei test dinamici;
- **Test dinamici**, ad esempio carico orale di glucosio OGTT: normalmente con l'aumento del carico orale di glucosio il GH si inibisce e deve andare per convenzione a meno di 1ng/ml, se invece non scende o addirittura paradossalmente a volte aumenta allora la diagnosi è fatta. In alcuni casi ci può essere un aumento di GH dopo somministrazione di sostanze che non hanno niente a che fare con il GH come TRH o LHRH;
- **Imaging** quindi TAC, RMN, SPECT con octreotide per forme GHRH-dipendenti.

Quindi: GH, igf1, eventualmente OGTT che conferma l'aumento GH, imaging per vedere il macroadenoma. A questo punto ci si pone il problema di cosa fare dal punto di vista terapeutico: in attesa di chirurgia vengono somministrati farmaci che riducono la massa per rendere la chirurgia più agevole, qualcuno non può essere sottoposto a intervento chirurgico quindi fa solo terapia medica. Questi non sono tumori che si riescono a eliminare per sempre e facilmente come invece nel caso dei tumori che producono prolattina.

Prolattinoma

Slide 49

Tumore ipofisario che produce prolattina.

Ha una crescita generalmente lenta.

Dà disturbi fondamentalmente della funzione sessuale e riproduttiva: nella donna richiama l'attenzione perché non arrivano le mestruazioni, nell'uomo c'è riduzione del desiderio sessuale o problemi di erezione.

Slide 50

È la più comune patologia endocrina ipotalamo-ipofisaria, viene riscontrata nel 20-25% delle autopsie.

Di solito è un microadenoma.

A differenza del tumore produttore GH che richiama l'attenzione solo dopo anni, questo richiama subito l'attenzione per l'amenorrea nella donna e il calo della libido/disturbo dell'erezione nell'uomo, quindi di solito la diagnosi viene fatta quando il tumore è piccolo (anche se in realtà ha la stessa potenzialità di crescita di altri tumori).

È quasi sempre un adenoma, raramente un carcinoma

Slide 51

La maggior parte delle volte sono piccoli.

Sono molto più colpite le donne degli uomini.

Questi tumori logicamente in gravidanza possono crescere, perché in gravidanza la prolattina aumenta; questa è una cosa da tenere presente quando la donna che ha un microadenoma noto rimane incinta perché bisogna tenere conto del fatto che questo possa diventare più grande e va monitorato il fenomeno.

Slide 52

Anche la prolattina, come il GH, è un ormone proteico, ha i suoi recettori su mammella, gonadi, fegato, rene, surrene, prostata. Il meccanismo di regolazione è quello del secondo messaggero, in questo caso l'adenilato ciclasi. Ha una serie di azioni sistemiche, per esempio contribuisce alla contro regolazione.

Slide 53

il prof salta la slide

Slide 54

La prolattina è inibita dalla dopamina ma anche da endotelina, calcitonina, istamina. È invece stimolata dal TRH, e altre sostanze tra cui le più importanti sono gli estrogeni e la serotonina. Ci sono farmaci largamente utilizzati, soprattutto psicofarmaci (quindi per ansia, depressione, disturbo bipolare, schizofrenia, convulsioni), che agiscono attraverso il sistema della dopamina o attraverso il sistema della serotonina, e accanto a questi ci sono gli estrogeni, che possono indurre una iperprolattinemia; quindi è importante prima di pensare all'adenoma dell'ipofisi escludere la causa iatrogena.

Slide 55-56

Non presenti nelle slide proposte dal prof. quest'anno

Slide 57

I valori normali di prolattina sono:

- Nelle donne meno di 20 ng/ml, valori che aumentano molto in gravidanza e durante l'allattamento;

- Nell'uomo meno di 10 ng/ml.

Slide 58

Epidemiologia: è una condizione relativamente frequente, circa 0.5% degli adulti presenta iperprolattinemia.

Slide 59-61

Dal punto di vista dell'inquadramento bisogna ricordare che l'iperprolattinemia può essere presente anche:

- In **situazioni fisiologiche**: gravidanza e allattamento, pasto, sonno, trauma o stress fisico psichico (che potrebbe anche essere generato dal prelievo di sangue per misurare la prolattina, quindi attenzione!);
- In seguito all'assunzione di determinati **farmaci**: estrogeni, antidopaminergici (la dopamina inibisce il GH), antidepressivi attivi sul tono serotoninergico (come citalopram, zoloft, prozac, sertralin);
- In presenza di **patologia ipotalamica** che determina un'alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisario: per neoplasie come il craniofaringioma, malattie granulomatose (sarcoidosi, tbc), radioterapia del cranio, pseudotumor cerebri;
- In presenza di **patologia ipofisaria**: prolattinoma, malattie granulomatose, adenomi non produttori prolattina, sindrome della sella vuota, meningiomi o metastasi;
- **Altre cause** (in cui però la prolattina non aumenta così tanto): ipotiroidismo perché aumenta il TSH e il TRH che stimolano la prolattina, uremia e cirrosi epatica perché la prolattina è degradata a livello del fegato e del rene, lesione della parete toracica o del midollo spinale, funzionali o idiopatiche, pseudoiperprolattinemia.

Pseudoiperprolattinemia: le molecole di prolattina possono aggregare le une con le altre e in questo modo interferire con il dosaggio della prolattina, per cui sembra più alta di quello che è. Allora bisogna far precipitare le molecole di prolattina trattando il campione con del polietilenglicole che fa precipitare gli aggregati, a quel punto dosare la prolattina monomero. La % di monomero deve essere almeno il 60%, se la % è più bassa vuol dire che si è presentato il fenomeno della macroprolattina.

Quindi prima di fare diagnosi di adenoma dell'ipofisi prendere sempre in considerazione la possibilità di una causa iatrogena, iperprolattinemia da stress e macroprolattina.

Slide 62

Sintomi nella donna:

- Anovularietà e quindi infertilità;
- Oligomenorrea fino ad amenorrea;
- Galattorrea (modesto secreto lattescente dal capezzolo);
- Calo della libido;
- Dispareunia (coito doloroso).

Slide 63

Sintomi nell'uomo:

- Oligospermia;
- Ridotta libido;
- Impotenza;
- Raramente galattorrea, solo se il paziente ha ginecomastia vera;
- Riduzione dei caratteri sessuali secondari perché si riduce la produzione di testosterone;
- Aumento della massa adiposa.

Slide 64

Meccanismo dell'ipogonadismo da iperprolattinemia: c'è un'inibizione da parte della prolattina sull'ipotalamo, che quindi produce meno LHRH o lo produce in maniera non adeguatamente oscillante, per cui l'ipofisi a sua volta non produce LH e FSH in maniera adeguatamente pulsatile. E poi vi è un'azione di inibizione anche diretta, a livello della gonade. Di fatto l'uomo è ipotestosteronemico e la donna non ha una produzione adeguata di estrogeni.

Slide 65

Non presente nelle slide proposte dal prof quest'anno

Slide 66

Sintomi:

- Ipopituitarismo;
- Per il deficit di estrogeni i pazienti possono diventare osteoporotici;
- Sintomi da massa tumorale: cefalea, deficit di campo visivo, alterata motilità oculare.

Slide 67

- Se la prolattina è particolarmente alta, più di 200 ng/ml, si parla di prolattinoma certo;
- Tra 200 e 100 ng/ml è molto probabile;
- Tra 30 e 100 ng/ml è possibile però bisogna escludere le altre cause.

Alcune resteranno iperprolattinemie idiopatiche

Slide 68

Diagnosi: misurando la prolattina, meglio se con i prelievi seriati e eliminando lo stress, raramente si fanno dei test provocativi.

Slide 69-70

Il prof dice di aver già trattato gli argomenti di queste due slide.

Slide 71

Vi sono delle forme di iperprolattinemie idiopatiche:

- Adenoma particolarmente piccolo;
- Disfunzione ipotalamica che non corrisponde a qualcosa di visibile all'imaging;
- Ipofisite, ovvero una autoimmunità a livello dell'ipofisi che altera i normali meccanismi di controllo di secrezione di prolattina;
- Macroprolattina
- Stress da procedura.

Slide 72

Imaging

Si vedono chiasma, peduncolo, adenoma che invade leggermente il seno cavernoso destro.

Slide 73

Due adenomi più grandi.

Slide 74

Effetto della terapia: possono regredire dopo terapia medica ad esempio con cabergolina che è un dopamino agonista, quindi inibisce. Quando si è ridotto in seguito a trattamento si può decidere di intervenire chirurgicamente.

Slide 75

Altra immagine che dimostra la riduzione conseguente a terapia, in questo caso con gamma knife.

Slide 76

Altro adenoma molto grande che si riduce

Lezione di Endocrinologia del 7/5/2014 (1)

Sbobbinateur: **Schiavone Elisa**. *Revisore:* **Diroma Francesco**.

Argomento: **Iperaldosteronismi e Feocromocitoma**.

Professore: .

Lezione di Endocrinologia, 07/05/14

Sbobbinateur: Elisa Schiavone

Revisore: Francesco Diroma

Professor Zoppini

Il professore parla di alcune modifiche di date delle lezioni:

12/05, 16.30-18

14/05, 13.30-15

29/05, no lezione

IPERALDOSTERONISMI – FEOCROMOCITOMA

Parliamo di ipertensioni secondarie, forme endocrine che possono essere causa di ipertensione arteriosa, non sono cause infrequenti. Vanno conosciute perché sono frequenti e perché la terapia può essere risolutiva, sia nel caso degli iperaldosteronismi che nel caso del feocromocitoma (soprattutto), che è molto rara va sospettata in alcune situazioni cliniche e la diagnosi è importante perché la terapia chirurgica può essere risolutiva e soprattutto evita conseguenze mortali.

Iperaldosteronismi primitivi [slide 2]

- Con aldosterone aumentato:

- Adenoma surrenalico aldosterone-secernente
- Carcinoma surrenalico aldosterone-secernente (raro)
- Adenoma surrenalico aldosterone-secernente angiotensina-sensibile (in genere la parte mineralcorticoide del surrene non risponde all'ACTH, è una zona sensibile ad altri stimoli..)

Queste condizioni rappresentano il 65% del totale, e in genere sono monolaterali, caratteristica importante per il trattamento.

- Iperplasia glomerulosa, in genere bilaterale(30%), o primaria (rara)
- Iperaldosteronismo glucocorticoide-sopprimibile (1-3%) forma geneticamente trasmessa- è un iperaldosteronismo che viene soppresso dai glucocorticoidi, diventa responsivo all'ACTH.

- Con aldosterone ridotto:

- Deficit enzimatici: forme in cui vengono prodotti dei mineralcorticoidi, che rientrano nel grosso capitolo delle iperplasie congenite del surrene, legate a deficit delle vie di sintesi degli steroidi, e in queste vie di sintesi possono essere prodotti dei mineralcorticoidi, che sono precursori dell'aldosterone, come il DOC, desossicorticosterone che può avere un'attività mineralcorticoide.
- Resistenza al cortisolo: forma rara, meccanismo interessante che mostra bene la fisiologia del meccanismo d'azione del cortisolo, modello interessante per capire i meccanismi di

regolazione del mineralcorticoide e del cortisolo all'interno delle cellule bersaglio periferiche

- Iperattività primaria Na/K ATPasi (sindrome di Liddle): clinicamente simile a un iperaldosteronismo primitivo, dove però troviamo l'aldosterone ridotto perché c'è una mutazione attivante sul canale del potassio ATPasi dipendente che è fisiologicamente stimolato dall'aldosterone - è un difetto della molecola bersaglio dell'aldosterone che è mutata ed è quindi intrinsecamente attiva e ha delle modificazioni idroelettrolitiche che di ipertensione arteriosa simili all'iperaldosteronismo

Epidemiologia [slide3]

Importante clinicamente, per avere un dato sul quale poter formulare una diagnosi sulla base statistica della frequenza della malattia.

Prevalenza: 1-2% degli ipertesi (in realtà, recenti studi sembrerebbero dare prevalenze più alte, fino al 10% degli ipertesi)

Rapporto maschi/femmine=1

Incidenza massima tra la terza e la quinta decade d'età

*(Il professore mostra uno schema sulla **fisiopatologia dell'iperaldosteronismo**, slide 4)*

Nell'iperaldosteronismo primitivo viene prodotto in maniera non più regolata l'aldosterone, questo porterà ad una deplezione di K, agendo sull'ATPasi Na/K dipendente, porta all'escrezione di K e ad una ritenzione di Na, e quindi di fluidi: si verifica un aumento del volume che porta a soppressione della renina.

(Ripete il meccanismo, riassumo: per essere un iperaldosteronismo primitivo i due cardini sono aumento dell'aldosterone e renina soppressa)

Questo meccanismo di aumento dei fluidi e del Na si pensa che sia responsabile dell'ipertensione arteriosa, attraverso poi vari meccanismi a livello della parete delle arteriole ed altri effetti. Quindi c'è l'aumento del volume plasmatico, l'ipertensione, e c'è un aumento di secrezione di peptidi che portano al fenomeno dell'escape del Na perché pur essendoci la ritenzione di fluidi non c'è edema in questa forma, proprio a causa di questo escape. Può esserci un interessamento anche dei trasportatori del Ca che portano ad un aumentato scambio di Na/Ca, aumenta il Ca intracellulare che dà vasocostrizione. Quindi i meccanismi che portano a ipertensione possono essere da un lato la vasocostrizione e dall'altro l'aumento del volume; inoltre ha un ruolo anche l'ipokaliemia, il K ha un effetto vasodilatante sulla parete arteriosa. Spesso l'ipokaliemia induce il medico al sospetto di iperaldosteronismo – bisogna tuttavia prima escludere che il paziente sia in terapia con diuretici e altri farmaci che determinino ipokaliemia (*frase rielaborata*). Tuttavia non tutti gli iperaldosteronismi si presentano con K basso (20-30% di soggetti che hanno la potassiemia normale).

Clinica [slide 5]

- v Ipertensione arteriosa
- v Ipotensione ortostatica (più frequente nel feocromocitoma)
- v Cefalea nucale
- v Astenia, adinamia (per l'ipopotassiemia]
- v Crampi muscolari (“)
- v Parestesie (“)
- v Poliuria, nicturia (tubulopatia da ipopotassiemia – il rene perde la capacità di concentrare le urine)
- v Non edemi (a causa del fenomeno dell'escape del Na, se ci sono edemi importanti si deve pensare ad una compromissione cardiaca o di altro tipo)
- v Assenza/lievi complicanze d'organo (spesso cardiache, es. ipertrofia sproporzionata all'aumento pressorio)
- v Alcalosi metabolica (per il riassorbimento del Na a scapito del K e ioni idrogeno)
- v Possibile, ma non frequente ridotta tolleranza ai carboidrati (meccanismi legati all'ipopotassemia)

Diagnosi differenziale

Il professore mostra una tabella (slide 6) confrontando la variazione di:

- Aldosterone
- Renina
- Na
- K
- H,

in ciascuna delle seguenti condizioni:

1. Adenoma
2. Iperplasia
3. Iperaldosteronismo glucocorticoido-sopprimibile
4. Ipertensione essenziale a bassa renina (più frequentemente problemi di diagnostica differenziale, la diagnosi è di esclusione).

Riporto i suoi commenti.

Aldosterone:

1. Nell' adenoma: Elevato
2. Nell' iperplasia: Molto elevato
3. Nell' iperaldosteronismo glucocorticoido sopprimibile: Elevato
4. Nell' ipertensione essenziale a bassa renina: Normale o aumentato perché messo in terapia con diuretici

Renina:

E' soppressa in tutti i casi perché fisiologicamente il feedback che esiste tra aldosterone e renina è funzionante: elevati livelli di Na sopprimono la produzione e la secrezione di renina.

Na:

Generalmente è normale: difficilmente lo troviamo così aumentato. Nell' adenoma può esserci un aumento del Na.

K:

può essere ridotto, ricordando che il 20-30% dei pazienti può avere una potassemia normale, soprattutto se vengono messi a diete con basso regime di Na, specie in un paziente iperteso in cui uno dei primi consigli è quello di ridurre il Na.

Ematocrito:

Varia al variare del volume plasmatico, può essere ridotto ma non è un valore fondamentale.

Nella tabella si parla anche di variazione dell'aldosterone in seguito a:

1. Ortostatismo
2. Nell' adenoma: Uguale o aumentato
3. Nell' iperplasia: Molto aumentato
4. Nell' iperaldosteronismo glucocorticoido-sopprimibile: Restano bassi
5. Nell' ipertensione funzionale a bassa renina: Risponde come risponderebbe fisiologicamente con un aumento

B. Carico salino

Utilizzato come test diagnostico: in un soggetto normale con un carico salino sopprimiamo la produzione di aldosterone. Nelle forme di alterazione (1,2,3) perdiamo questo feedback negativo! Al carico salino non osserviamo la fisiologica riduzione dei livelli di aldosterone in queste tre forme, cosa che invece si osserva nella forma 4.

C. Test al desametazone

Non si usa nell'iperaldosteronismo glucocorticoide-sopprimibile. La scoperta di questa forma è stata anzi casuale: a questi soggetti venne fatto un test con desametazone e si osservò una riduzione della pressione arteriosa. (Il professore ne spiegherà la ragione più avanti nella lezione)

Test posturale [slide 7]

Il paziente al risveglio, in posizione supina si fa il prelievo per valutare elettroliti e ormoni, poi lo si fa deambulare e dopo 60' si rifanno i prelievi per valutare la risposta in termini di renina e aldosterone con questa manovra posturale.

Diagnosi biochimica iperaldosteronismi

Test di screening

In presenza di un soggetto iperteso, se sospettiamo un iperaldosteronismo primitivo, per esempio se è un soggetto giovane, ha una forma di ipertensione con cefalea, ha una certa familiarità. Dobbiamo dimostrare che il soggetto abbia un'alterazione dell'asse angiotensina-aldosterone. Si valuta a questo scopo il rapporto aldosterone/renina, quest'ultima esprimibile in termini di attività reninica oppure di valori di concentrazione assoluti:

- Rapporto aldosterone/attività reninica (ng/dl / ng/mL/min), diagnostico se >40;
- Rapporto aldosterone/renina (pmol/L /mU/L), diagnostico se >70.

Test di conferma

Infusione salina endovena , 2L in 2h, positivo se l'aldosterone non scende sotto i 7,5 ng/dL.

A questo punto, se confermiamo la presenza di un aldosteronismo, il problema che si pone è la comprensione della causa: iperplasia, adenoma, glucocorticoide sopprimibile.. per quanto riguarda queste ultime è più facile in genere perché sono forme familiari, nell'ambito della stessa famiglia c'è una forma di ipertensione.

Domanda : Ma l' aldosterone che viene utilizzato per calcolare il rapporto è quello del prelievo in ortostatismo o in clinostatismo?

”In ortostatismo, fatto al mattino.”

Imaging negli iperaldosteronismi [slide 9]

A questo punto ricorriamo **ai test di imaging**, per la valutazione del surrene:

- Ecografia
- TAC strato sottile
- RMN
- TC-PET

Con queste tecniche andiamo a visualizzare i surreni, RMN e TAC sono più o meno sovrapponibili come risoluzione, l'ecografia può invece dare dei limiti che sono legati alla struttura corporea, all'operatore, nel surrene di sinistra c'è la flessura del colon, magari c'è aria quindi fate fatica a vederlo (gli ultrasuoni non passano).

Fa vedere degli esami strumentali:

[slide 10]

- TAC, piano trasversale, si riconosce il piano del fegato, l'aorta e si vedono i surreni: c'è un tumore surrenalico, si vede il surrene di destra, il surrene sinistra assomiglia ad una Y rovesciata

[slide 11]

- Qui si vede un grosso tumore surrenalico in aorta spesso succede che la lesione è bilaterale: si vede la Y rovesciata del surrene di sinistra e il surrene di destra è come una piccola linea sigmoide - questo è un caso di lesione bilaterale - molto spesso troviamo due masse, il problema è identificare la lesione attiva per poi poterla rimuovere, anche se potrebbero anche essere due masse secernenti.

[slide 12]

- PET, con fluorodesossiglucosio per andare a vedere l'attività metabolica: c'è un'attività metabolica aumentata nel surrene di destra. E' stato operato, si vede il referto operatorio e l'istologia, era un adenoma aldosterone-produttore.

Localizzazione se imaging negativo [slide 13]

- Fino a prima della PET (ma anche tuttora) cosa si faceva: si utilizzava una tecnica invasiva, il cateterismo delle vene surrenaliche. Si va a incannulare le vene surrenaliche e si campiona l'aldosterone, la renina e il cortisolo per essere sicuri che si è nella posizione giusta, e si va a vedere quale delle due parti produce l'aldosterone. Nel caso di un sospetto iperaldosteronismo, il cateterismo viene quasi sempre richiesto, perché spesso sono lesioni bilaterali, e a volte la lesione non è secernente, quindi prima di andare a togliere un surrene bisogna essere sicuri di togliere quello giusto. La PET è abbastanza recente, può essere che nei prossimi anni diventi standardizzata, ma per il momento la tecnica utilizzata è il cateterismo selettivo.

Parliamo ora delle due forme genetiche, forme di ipertensione con mutazione puntiforme, ereditarie.

Sindrome da apparente eccesso di mineralcorticoidi (*slide 14*)

Normalmente, la cellula tubulare renale ma anche quelle che rispondono al mineralcorticoide, hanno un sistema di controllo del mineralcorticoide all'interno della cellula che è legato all'enzima 11- β -idrossi-steroido deidrogenasi; perché in realtà il recettore del mineralcorticoide ha un'alta affinità per il cortisolo, in vitro si lega molto di più dell'aldosterone e le concentrazioni ematiche del cortisolo sono molto più alte del mineralcorticoide. Perché allora il cortisolo, normalmente presente in elevata quantità, non ci rende tutti ipertesi? Perché c'è quest'enzima, idrossi-steroido deidrogenasi che trasforma il cortisolo in cortisone. Questo non ha affinità per il recettore del mineralcorticoide. In questo modo, le cellule si proteggono dall'eccesso di cortisolo utilizzando questa via metabolica e la risposta cellulare sarà specifica per il mineralcorticoide perché l'aldosterone non viene inattivato da quest'enzima.

Nella sindrome da apparente eccesso di mineralcorticoide quest'enzima è mutato e la mutazione lo inattiva, quindi le cellule diventano responsive al cortisolo: di conseguenza si innesca un meccanismo di ipertensione. Questo meccanismo ci ricorda quanto accade nella sindrome di Cushing, in cui c'è ipercortisolismo a livelli molto elevati, che supera la capacità dell'enzima di metabolizzare il cortisone, di conseguenza si ha ipertensione arteriosa. Inoltre, questo è lo stesso enzima che viene inattivato nell'ipertensione da liquirizia: chi mangia tanta liquirizia, (il carbenoxolone, sostanza presente nella liquirizia, inibitore di questo enzima) ha potassio basso e pressione alta – la liquirizia difatti può essere utile per chi soffre di pressione bassa.

I mineralcorticoidi in questa patologia non sono veramente aumentati, come suggerito dal nome della patologia (sindrome da apparente eccesso di mineralcorticoidi) ed anzi possono essere diminuiti o normali proprio perché il meccanismo è legato alla presenza di normali livelli di cortisolo a livello ematico, ma con un problema dell'enzima a livello intracellulare che provoca ipertensione .

Iperaldosteronismo glucocorticoide-sopprimibile (*slide 15*)

Dipende da un riarrangiamento del DNA. Normalmente, la zona glomerulosa non è responsiva all'ACTH perché non ha degli elementi a livello del nucleo che rispondono all'ACTH. In questa patologia è presente un riarrangiamento per cui sul gene per la sintesi dell'aldosterone si sposta il gene che fa rispondere all'ACTH quindi si ha un riarrangiamento nella zona glomerulosa – c'è una duplicazione chimerica nel gene dell'11 beta idrossilasi e quindi c'è questa espressione ectopica di aldosterone sintasi nella zona fascicolata del surrene che è controllata all'ACTH e non dall'Angiotensina II. Quindi sostanzialmente diventa una zona che risponde all'ACTH con legato il gene dell'11 beta idrossilasi, così l'aldosterone diventa responsivo all'ACTH. Questo si può capire anche grazie al fatto che si ha soppressione con desametasone: quest'ultimo sopprime l'ACTH, quindi determina riduzione della pressione e della produzione di aldosterone.

(Interviene uno studente dicendo che non ha capito: il professore rispiega il meccanismo.)

Questa è una situazione in cui si ha un riarrangiamento del DNA: la zona fascicolata normalmente risponde ad ACTH e produce cortisolo. La zona glomerulosa, invece, non è responsiva all'ACTH. In questa malattia si ha un riarrangiamento genetico per cui si uniscono, da un lato il gene dell'11 beta idrossilasi (per la produzione di aldosterone) con la porzione genica di risposta all'ACTH, e

vengono espresse in una zona ectopica dove normalmente non viene espresso l'aldosterone che è la zona fascicolata. Quindi nella zona fascicolata troviamo una struttura che risponde all'ACTH ed è legata al gene dell'11 beta idrossilasi, in zona ectopica, per cui diventa responsivo all'ACTH così che i livelli di aldosterone avranno un andamento circadiano (come il cortisolo) essendo stimolate dall'ACTH. Si tratta di soggetti ipertesi, con iperaldosteronismo primitivo, sensibile ai glucocorticoidi (si ha risposta all'ACTH). Motivo per cui è stata scoperta questa forma, dopo aver somministrato desametasone ci si accorse che si verificava un abbassamento di pressione. Osservazione casuale che ha portato alla descrizione di questo quadro di malattia: aumentata sintesi di aldosterone sopprimibile con desametasone.

Queste sono comunque due forme rare, che vanno conosciute, anche perché sono ereditarie.

Domanda: “Perché negli iperaldosteronismi non si hanno edemi? Non ho capito il meccanismo di escape del Na?”

Risposta: “Si parla di escape del Na nel senso che il riassorbimento del sodio non continua all'infinito, difatti la sodiemia rimane normale. Si raggiunge un plateau e non viene più riassorbito, si chiama escape, come se aumentasse l'escrezione di Na. Il meccanismo esatto non è ben definito ed è la ragione per cui non si formano edemi. Inoltre anche l'ipertensione non è del tutto spiegata dall'aumento di volume per cui bisogna considerare lo svilupparsi di vasocostrizione, e altri meccanismi agenti direttamente sulla parete dell'arteria.”

Iperaldosteronismi secondari [slide 16]

(il professore legge lo schema dalle slide, aggiungendo poche cose che ho riportato)

- Con ipertensione

- Reninoma: tumore che produce renina, forma rara – si fa diagnosi dosando aldosterone alto e renina molto alta
- Ipertensione nefro-vascolare: il meccanismo alla base è costituito dalla stenosi di un'arteria renale, a causa di una placca o di una fibroplasia, che provoca una risposta renale che consiste in un'attivazione del sistema renina-angiotensina- aldosterone cui consegue un aumento della pressione nefro-vascolare
- Terapia estrogenica: comporta un aumento del substrato, l'angiotensinogeno – questo in parte potrebbe spiegare alcune forme di ipertensione in gravidanza

- Senza ipertensione

- Scompenso cardiaco
- Sindromi edemigene (cirrosi, sindrome nefrosica)
- Sindromi con perdita di sali
- Terapie con diuretici/lasativi: può portare ad eccessiva deplezione di volume e quindi ad una risposta fisiologica di aumento di renina e aldosterone.

Domanda 1:

“Nell'iperaldosteronismo glucocorticoide-sopprimibile è la zona fascicolata o quella glomerulare che diventa ACTH-sensibile?”

“E’ la fascicolata”

“Quindi è la zona fascicolata, che è di per sé responsiva all’ACTH, che comincia a produrre aldosterone?”

“Esatto”

Domanda 2:

“Nel cateterismo delle vene surrenaliche, si va a dosare anche la renina?”

“In genere si dosa il cortisolo e l’aldosterone, volendo si può dosare anche la renina, ma in genere i due essenziali sono il cortisolo e l’aldosterone”

Domanda 3:

“Ma perché allora si chiama iperplasia glomerulosa, se è la fascicolata che produce aldosterone?”

(Riassumo: il professore, dopo aver controllato la slide 2 conferma essere la fascicolata interessata dalla patologia e che non è appropriato che venga compresa nelle iperplasia glomerulosa, è invece un’entità a se stante)

“L’iperaldosteronismo glucocorticoide-sopprimibile è espressione ectopica del gene dell’11 beta idrossilasi”

Feocromocitoma

E’ una patologia abbastanza rara: tuttavia è importante la diagnosi perché è potenzialmente mortale se non riconosciuto, per vari motivi. E’ determinata da un’aumentata sintesi di catecolamine nel tessuto cromaffine (tutto: gangli, midollare del surrene.. tutte quelle zone che producono catecolamine).

Biosintesi delle catecolamine [slide 18]

Si parte dall’aminoacido tirosina, gli enzimi tirosina idrossilasi e DOPA decarbossilasi portano alla formazione di DOPA e dopamina, che sono sostanze che possiamo dosare in circolo. Grazie alla dopamina idrossilasi si forma norepinefrina, poi quest’enzima importante che è la feniletanolamina N-metiltransferasi forma epinefrina. Quest’enzima è espresso solo nella midollare del surrene, quindi tutti i feocromocitomi in cui non c’è epinefrina non sono surrenalici. Tutti quelli extra-surrenalici si fermano alla norepinefrina. In alcuni feocromocitomi rari, maligni, possono essere espresse anche DOPA e dopamina (poi ci torniamo).

Principali effetti delle catecolamine [slide 19]

Quali sono le attività delle catecolamine?

Agiscono attraverso l’interazione con diversi recettori , sono almeno quattro:

v α

v β_1

v β_2

v β_3

Riassumendo, a livello cardiaco hanno effetto inotropo e cronotropo positivo, cioè aumentano la contrattilità e la frequenza cardiaca attraverso i recettori beta1, possono essere vasodilatatori o vasoconstrictori a seconda della struttura interessata e questo è un concetto che si può applicare anche in questa situazione: se troviamo un iperteso da sospetto feocromocitoma, è importante non dare un beta-bloccante in prima battuta, perché andiamo a bloccare la vasodilatazione vasale e aumentiamo l'effetto sui recettori alfa, determinando una crisi ipertensiva che può essere mortale! In caso di sospetto feocromocitoma quindi, per abbassare la pressione conviene determinare un alfa-blocco, per ridurre la vasocostrizione (eventualmente si pensa successivamente ad un beta-blocco).

Gli effetti metabolici delle catecolamine a livello dei tessuti possono essere anche espressione di manifestazioni cliniche:

- nel fegato, si può avere un'alterata glicemia fino al diabete – aumentato fabbisogno insulinico per esaltata glicogenolisi;
- sudorazione per effetto sui recettori alfa;
- dilatazione bronchiale sui recettori beta2;
- ecc... (slide 19)

..ricordando gli effetti delle catecolamine nei diversi distretti corporei possiamo quindi avere un'idea degli aspetti clinici del feocromocitoma, primariamente caratterizzato da crisi ipertensive con sintomatologia adrenergica.

Sono tumori delle cellule cromaffini che secernono adrenalina e/o noradrenalina, talora dopamina nelle forme maligne.

Epidemiologia [slide 21]

Tumori rari:

- Prevalenza 0,1-0,5% di tutte le forme ipertensive
- Nella popolazione generale l'incidenza è ancora più bassa, 0.8 casi per 100000/anno.
- Però sono il 4% degli incidentalomi surrenalici (reperti casuali di masse neoplastiche surrenaliche)
- Il 50% non vengono riconosciuti e sono diagnosi autoptiche (feocromocitoma come “grande simulatore”, come la tubercolosi era un tempo).

[slide 22]

Nella più parte dei casi questi tumori sono **benigni** (90-95), dal punto di vista del comportamento biologico. Nel comportamento biochimico invece sono maligni: uno può morire per una miocardite da eccesso di catecolamine, quindi vanno in arresto cardiaco, in fibrillazione ad esempio.

Oggi si sa che più del 10% sono genetici: negli ultimi anni c'è stata la descrizione di tante forme genetiche di feocromocitoma tra cui una forma dei gangli, in Trentino, nella valle dei Mocheni presentano un'aumentata incidenza di questi gangliomi : è stato studiato da un gruppo di Padova, si osserva un'aumentata incidenza di questa forma di ipertensione da feocromocitoma del globo carotideo, e hanno a che fare con un meccanismo della risposta all'ossigeno, che porta a proliferazione cellulare.

*(Per chi volesse approfondire, allego il link dello studio di riferimento:
http://paduaresearch.cab.unipd.it/2666/1/TESI_VIVIANA_PIGNATARO.pdf)*

La neoplasie maligne inquadrare nell'ambito del feocromocitoma sono il 5-10%, sono difficili da curare, molto aggressivi: danno frequentemente metastasi ossee, epatiche e polmonari.

In genere sono singoli a livello midollare (80%, e in alcuni casi (10%), probabilmente nelle forme familiari, possono essere bilaterali.

Il 10% sono invece extra-midollari (paragangliomi).

[slide 23]

La forme familiari sono adesso stimate con una frequenza maggiore del 10%, e sono inserite in alcune sindromi familiari: le più note sono **le neoplasie multiple endocrine (MEN)**, la tipo 1 è legata ad una mutazione della menina, cr11, che è un fattore di crescita. E' denominata la "malattia delle tre P", aiuto mnemonico, che sta per:

- Pituitary (gland) cioè ipofisi, nella quale si osserva un'aumentata produzione di GH o di prolattina
- Paratiroide, quindi aumentata produzione di paratormone
- Tratto intestinale del pancreas
- Anche gastrinomi, insulinomi, Zollinger-Ellison ecc.
- Feocromocitomi: vengono descritti ma la loro presenza all'interno di questa sindrome è molto rara
- Manifestazioni cutanee come angiofibromi, collagenomi, lipomi..

[slide 24]

Più frequente è il feocromocitoma invece nelle **sindromi tipo MEN-2**, dove il difetto è a livello della Ret, che è una tirosinasi, coinvolta anche nei tumori della tiroide midollare, che diventa

intrinsecamente attiva: nel primo caso è una perdita di funzione (nella MEN-1), in questo caso invece è una gain of function della Ret. Questa sindrome la distinguiamo in due forme a seconda delle caratteristiche fenotipiche:

- **MEN-2A**

- Carcinoma midollare della tiroide: midollareà cellule C parafollicolari con derivazione embriogenetica diversa, dalle tasche brachiali
- Feocromocitoma (50%), in queste forme spesso è bilaterale
- Neoplasia paratiroidea

In questa è fondamentale ricercare la presenza del feocromocitoma perché la frequenza è elevata;

Queste tre entità cliniche possono non presentarsi contemporaneamente: questi pazienti vanno seguiti nel tempo.

Importante è anche la diagnosi familiare, negli altri componenti della famiglia: bisogna ricercare la mutazione ed eseguire monitoraggi stringenti, in caso di neoplasia tiroidea.

- **MEN 2-B**

Uguale alla MEN 2-A solo che è descritto un habitus marfanoide, quindi:

- Aracnodattilia (95%)
- Ganglioneuromi intestinali (non si vedono)
- Neurinomi mucosi (da cercare nella lingua, sono tipo delle lesioni verrucose)

Esistono anche altre forme familiari in cui si può sospettare il feocromocitoma, come la malattia di von-Hippel-Lindau e la neurofibromatosi (malattia di von Recklinghausen), dove si può trovare in una percentuale minore di casi (intorno al 5%).

Localizzazioni extra-surrenaliche (paragangliomi) [slide 25]

Il tessuto cromaffine è presente in tutti i gangli, ma le localizzazioni più frequenti sono a livello di:

- Addome (ganglio celiaco)
- Torace (gangli simpatici)
- Collo (glomero carotideo)
- Pelvi (vescica)

[slide 26]

Nei feocromocitomi, a seconda dei casi, ci può essere una prevalenza di produzione di adrenalina o di noradrenalina, in quelli extra-surrenalici c'è solo noradrenalina perché manca l'enzima (la

metiltrasferasi) che serve a formare adrenalina e nelle forme maligne ci sono dei precursori molto precoci della sintesi delle catecolamine come la dopamina o la DOPA.

Feocromocitoma ed ipertensione [slide 27]

In genere sono soggetti che hanno labilità della pressione: possiamo trovare un po' tutte le condizioni cliniche. Possiamo trovare per esempio soggetti non ipertesi, con oscillazione della pressione di ca. 100mmHg, dove è difficile sospettare il feocromocitoma. La situazione più tipica è il normoteso con crisi ipertensiva, dove si sospetta subito il feocromocitoma: tuttavia lo troviamo nella minima parte dei casi. Poi possiamo trovare ipertesi con crisi di ipertensione severe oppure ipertensione stabile, quindi possiamo avere tutte le tipologie di situazioni di ipertensione. Altre volte possono essere non ipertesi magari con sintomi un po' sfumati, in questi casi è comunque importante sospettare il feocromocitoma.

[slide 28]

La triade clinica della crisi ipertensiva legata all'attivazione adrenergica è caratterizzata da:

1. Sudorazione
2. Palpitazioni
3. Cefalea ad insorgenza brusca

E la crisi ipertensiva è importante: arriva a livelli pressori molto elevati.

Clinica [slide 29]

Sintomatologia parossistica, legata all'ipertensione e a tutte le caratteristiche dell'attivazione adrenergica:

- Pallore
- Vampate di calore
- Fenomeni di Raynaud
- Altri nella slide 29

Oppure sintomatologia persistente, nell'ipertensione:

- Ipotensione ortostatica, legata al fatto che i pazienti sono depleti di volume, a causa della vasocostrizione, hanno un volume ridotto (la deplezione di volume è un problema anche dal punto di vista operatorio, rilevante per il trattamento del feocromocitoma)
- Estremità fredde
- Stipsi
- Altri (slide29)

[slide 30]

Le crisi possono essere scatenate da varie situazioni:

- Stress
- Manovre semeiologiche (es palpazioni dell'addome)
- Operazioni chirurgiche
- Farmaci (es. beta-bloccanti)

Diagnosi [slide 31]

- Sospetto clinico
- Dosaggio delle catecolamine (plasmatico meglio, anche se difficili da raccogliere perchè molto labili, o urinario)
- Dosaggio metaboliti (metanefrina, normetanefrina urinaria, sono più stabile delle catecolamine urinarie, sulle urine delle 24h acidificate, almeno in due raccolte)
- Test di soppressione con clonidina o test di stimolazione con glucagone (solo in casi particolari, possono esporre a rischi importanti)
- Registrazione continua della pressione arteriosa, nei casi dubbi
- Utilizzo di marcatori bioumorali (cromogranina A, marker aspecifico di secrezione neuroendocrina), unito alla clinica potrebbe essere utile per indirizzarci verso un'origine neuroendocrina della lesione
- Test di provocazione, meno usati, comunque solo in ambiente specialistico
- Imaging per la localizzazione, fondamentale

Localizzazione [slide 33]

Varie possibilità diagnostiche. Il feocromocitoma è un tumore molto vascolarizzato, e ci sono molte zone di necrosi colliquativa all'interno delle massa tumorale; si pensa che l'innescò di crisi ipertensive sia legato a fenomeni necrotici, quindi abbiamo delle immagini abbastanza caratteristiche dal punto di vista della TAC o della RMN, possiamo avere delle immagini molto diagnostiche, che ci indirizzano. Viene usata una scintigrafia specifica con questa sostanza che si localizza nel tessuto cromaffine, meta-iodo-benzil-guanidina, oggi una tecnica che sta prendendo piede che probabilmente nei prossimi anni diventerà l'indagine di riferimento è probabilmente la PET, forse anche più della scintigrafia. Possiamo ricorrere anche a delle tecniche invasive come arteriografia e cateterismo, ma solo in casi dubbi.

Si vedono qualche esempio di feocromocitoma in queste TAC (*slide 34,35,36*), sono masse ben vascolarizzate.

Immagine scintigrafica con meta-iodo-benzil-guanidina (*slide 37*), si vede l'attività delle cellule tumorali, ora si può vedere con la PET, indagine sia morfologica che funzionale.

[slide 38]

Quand'è che **sospettiamo il feocromocitoma** allora?

Abbiamo detto che è una patologia rara, però è importante diagnosticarla.

- Si sospetta in soggetti che hanno la MEN
- In soggetti giovani con ipertensione
- In ipertesi con sintomi parossistici
- In soggetti con instabilità dei valori pressori
- In soggetti che durante un intervento hanno delle crisi ipertensive od uno shock (es. asportazione di un neurofibroma)
- In soggetti con masse surrenaliche (4% delle masse surrenaliche hanno feocromocitoma!)

Diagnostica differenziale [slide 39]

Con alcune situazioni comuni come:

- Attacco di panico
- Ipoglicemia, risposta neuro-vegetativa simile alla risposta adrenergica.
- Forme di emicrania
- Forme di emorragia subaracnoidea
- Pre-eclampsia
- In gravidanza
- Astinenza da alcol
- Sospensione brusca di clonidina, farmaco antiipertensivo ad attività centrale
- Altri farmaci come cocaina, anfetamina ecc.
- Mastocitosi, sindromi da carcinoide

[slide 40]

E' importante trattarlo perché può essere una malattia mortale: il 95% sopravvive a 5 anni nei non maligni, una volta rimosso chirurgicamente la situazione si può considerare risolta, a meno che non si rientri in una di quelle forme familiari in cui si può avere un interessamento bilaterale. Nel 65% l'intervento è risolutivo; la pressione può recidivare nel 10% dopo l'intervento, e la mortalità intra operatoria è del 2%, legata a rilascio massivo di catecolamine con problemi cardiaci durante l'intervento, oppure nel post-operatorio per uno shock da vasodilatazione – il tasso di catecolamine

dopo la rimozione del feocromocitoma si riduce drasticamente, e il soggetto va in vasodilatazione. Quindi sono soggetti che vanno seguiti sia durante intervento che nel post-intervento.

Cause di morte [slide 41]

- Miocardite da catecolamine con infarto del miocardio
- Emorragia cerebrale
- Aritmie cardiache
- Shock da vasodilatazione
- Aneurisma dissecante dell'aorta toracica

Domanda: “Non ho capito perché i beta-bloccanti dovrebbero scatenare una crisi ipertensiva?”

“Perché bloccano il recettore beta2 dei vasi che è vasodilatatorio, quindi diventano prevalenti gli alfa, che vasocostringono”

[slide 42]

Altri tumori di origine simpatica possono essere i neuroblastomi e i ganglioneuroblastomi che sono maligni ma sono di rara osservazione, perlopiù pediatrica.

Lezione di Endocrinologia del 8/5/2014 (1)

Sbobinatore: **Sartori Marta**. *Revisore:* **Faccin Giulia**.

Argomento: **Ipogonadismo maschile**.

Professore: .

Lezione di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo di giovedì 08.05.2014

Professore: Paolo Moghetti

Sbobinatore: Marta Sartori

Revisore: Giulia Faccin

IPOGONADISMO MASCHILE

La gonade maschile è collocata all'interno dello scroto, in una posizione che determina una temperatura di 2 gradi inferiore rispetto alla cavità addominale. Questo è particolarmente importante per la capacità riproduttiva svolta dal testicolo maschile. Connesse alla gonade ci sono diverse strutture tra cui l'epididimo, che rappresenta la prosecuzione del sistema che porta le cellule germinali a maturarsi per poi svolgere i loro compiti e il cordone spermatico che contiene oltre al condotto deferente, che fa seguito all'epididimo, i vasi sanguigni venosi e arteriosi che provvedono all'irrorazione di quest'organo.

Questa posizione anatomica rende la gonade maschile suscettibile a possibili danni laddove si determini una torsione del cordone spermatico che provoca un'interruzione del flusso sanguigno. In questo caso è necessario intervenire nell'arco di alcune ore al fine di evitare danni irreversibili.

Il testicolo presenta una struttura lobulare, contiene circa 250 lobi costituiti da cellule germinali e cellule endocrine e poi si continua nel sistema tubulare che porta gli spermatozoi laddove devono svolgere le loro funzioni. All'esterno è rivestito dalla tunica albuginea.

Ingrandendo l'immagine del testicolo al microscopio si possono osservare al suo interno alcune isole di cellule collocate tra i tubuli seminiferi, sono le cellule interstiziali di Leydig responsabili dell'attività endocrina del testicolo, queste producono il testosterone. All'interno dei tubuli seminiferi sono presenti le cellule germinali nei vari stadi germinativi: gli spermatogoni, gli spermatociti e, dopo che è avvenuta la meiosi, gli spermatidi e infine gli spermatozoi, i quali non sono ancora maturi in quanto il processo di maturazione si completerà nel corso del periodo in cui gli spermatozoi passano dal tubulo seminifero all'uretra.

All'interno del tubulo seminifero ci sono anche le cellule del Sertoli essenziali per i processi differenziativi degli spermatozoi e dotate anch'esse di attività endocrina.

L'ipofisi è un controllore di questa ghiandola, produce le gonadotropine che sono ormoni che esercitano la loro funzione endocrina sulle gonadi maschili e femminili.

Esiste un effetto differenziato sulle diverse tipologie di cellule da parte delle due diverse gonadotropine:

- LH controlla le cellule del Leydig ed è quindi l'ormone che regola la produzione di testosterone;

- FSH è un ormone prevalentemente riproduttivo e regola le cellule del Sertoli le quali producono l'**Inibina**, un'ormone che partecipa al sistema di contro regolazione in quanto inibisce la produzione di FSH, ma producono anche una proteina molto importante per la funzione riproduttiva che è la **proteina legante gli androgeni**. Questa proteina è omologa all'SHBG (sex hormone binding globulin), del sistema riproduttivo femminile, ma è distinta da questa proteina in quanto il

suo compito è quello di mantenere elevate concentrazioni di testosterone all'interno dei tubuli seminiferi, essenziale per il processo maturativo degli spermatozoi.

Il testosterone esercita un feed-back negativo sulla produzione di LH da parte dell'ipofisi.

Quando mancano adeguate quantità di testosterone e inibina, si può osservare un aumento della concentrazione di LH e FSH che quindi sono indicatori di insufficienza della componente cellulare testicolare.

Mentre nella donna gli ormoni sessuali originano principalmente dal surrene e dalla loro conversione periferica, arrivando in ultima istanza all'ovaio, nel caso del maschio la produzione del testosterone avviene per il 95% nel testicolo, la produzione surrenalica è insignificante anche se non totalmente assente e c'è una piccola componente di produzione periferica a partire da androgeni più deboli (Androstenedione e DHEAS).

C'è poi un altro androgeno importante che è il DHT (di-idrotestosterone) che origina da un processo di trasformazione del testosterone ed è importante per i suoi effetti biologici in alcuni organi. La sua produzione in gran parte avviene nei tessuti periferici anche se una certa quota è prodotta direttamente dal sistema riproduttivo maschile sul quale svolge un'importante funzione.

Il testicolo produce anche una certa quantità di estrogeni, estradiolo in particolare la cui produzione prevalente nel maschio è periferica.

Il DHEA e il suo derivato solfato è un ormone essenzialmente surrenalico.

Testosterone e deidrotestosterone hanno effetti differenziati:

I meccanismi e tessuti testosterone dipendenti sono: il metabolismo delle lipoproteine, il sistema nervoso centrale, l'osso, il muscolo e infine il sistema riproduttivo interno ed esterno maschile e la cute e la crescita dei peli. Il testosterone per svolgere le sue funzioni agisce sui recettori intracellulari, grazie ai quali modula la produzione di numerose proteine.

Alcuni effetti sono mediati dalla sua conversione in estrogeni, questo soprattutto per quanto riguarda l'osso e per l'effetto a feedback che esercita sulla produzione di LH.

Il testosterone viene trasformato in DHT (di-idrotestosterone) ad opera dell'enzima *5-alfa reduttasi*, presente in molti organi tra cui il testicolo.

L'azione di DHT è importante per quanto riguarda l'apparato riproduttivo e la crescita dei peli. Laddove esiste un difetto selettivo di questo enzima, come può avvenire per cause genetiche, ci può essere un normale sviluppo degli organi controllati dal testosterone ma una alterata differenziazione dell'apparato riproduttivo e un' inadeguata crescita del pelo corporeo. Ci sono dei farmaci che agiscono a tale livello.

Quando misuriamo il testosterone totale, misuriamo l'insieme delle frazioni di testosterone: il 60% è legato all'SHBG con un legame molto forte che ne limita la disponibilità tissutale; il 38% è legato all'albumina con un legame meno forte e una piccola quota 2% è presente nel sangue in forma libera.

Nel maschio il testosterone libero è maggiore che nella donna, sia perché è maggiore la quota di testosterone totale sia perché è maggiore la quota di testosterone libero in percentuale, che nella donna è inferiore all' 1%.

Il testosterone viene prodotto in diverse fasi della vita, che non sono solo rappresentate dal periodo della pubertà. Nel *feto*, la produzione di testosterone è fondamentale affinché possano avvenire certi processi, c'è poi un secondo picco, di produzione di testosterone, di breve durata

nella prima infanzia, importante per l'avvenimento di processi come la discesa dei testicoli. C'è infine un picco più consistente durante la *pubertà* che prosegue negli anni successivi con livelli elevati.

Quindi ci sono questi 3 momenti di produzione di testosterone e alterazioni di produzione in ognuno di questi 3 momenti porta a conseguenze diverse.

Nell'embrione la produzione di testosterone permette la differenziazione in senso maschile dei genitali esterni e interni.

Se c'è una patologia che impedisce al testosterone di funzionare, ad esempio per un difetto genetico, viene impedita la differenziazione dei genitali e lo sviluppo anatomico dei genitali sarà in senso femminile, qualunque sia il sesso genetico dell'individuo. Se è presente nel cromosoma Y il gene SRY che dà avvio alla differenziazione in senso maschile, la gonade primitiva si sviluppa nella direzione del testicolo e la produzione di ormoni dal testicolo stesso, testosterone e ormone anti-mulleriano portano alla differenziazione dei genitali nella forma presente nel sesso maschile con regressione delle dotte di Muller e sviluppo delle dotte di Wolf.

Se non è presente il gene o non è funzionante la gonade si differenzia nel senso femminile e si attua il processo di sviluppo contrario.

Superato il primo periodo, la nascita e la fase successiva, il sistema riproduttivo maschile rimane silente per molto tempo. Nella pubertà riparte la produzione di testosterone e avviene il completamento della maturazione del sistema riproduttivo; è in questo momento che avviene lo

sviluppo dei caratteri sessuali secondari (sviluppo della peluria tipica maschile, cambiamento del tono della voce), aumentano le masse muscolari, viene stimolata la crescita delle cartilagini epifisarie, quindi avviene la crescita delle ossa lunghe con successiva saldatura sotto l'azione di questi ormoni, previa trasformazione in estrogeni.

Ci sono modificazioni psichiche, anche se poco conosciute, che spiegano la differenza tra sessi, e si sviluppano le funzioni necessarie alla riproduzione (potenza sessuale, desiderio e la produzione degli spermatozoi).

Se manca questa fase di produzione di testosterone ma quelle precedenti sono avvenute normalmente, il bambino ha aspetto normale ma non mostra il passaggio allo stadio adulto.

Una volta che è completata la differenziazione in senso maschile, la presenza di androgeni è importante ma non più determinante per mantenere le caratteristiche assunte, è però importante per mantenere vis e libido ma questa appare estremamente variabile da individuo a individuo in quanto gioca un ruolo importante anche la componente emotiva.

La presenza di androgeni serve a mantenere i caratteri sessuali secondari, anche se in carenza alcuni di questi vengono persi con molta gradualità; servono inoltre per mantenere la forza muscolare e il trofismo cutaneo (nel soggetto ipogonadico c'è un precoce invecchiamento cutaneo), e per mantenere la massa ossea.

Nella donna, durante il periodo della menopausa, avviene un cambiamento brusco ed è perciò predisposta all'osteoporosi. Nel maschio ipogonadico si sviluppa lo stesso cambiamento caratteristico del sesso femminile in periodo post-menopausale.

Quando ci sono difetti in questo sistema endocrino si parla ipogonadismo di forma primitiva o secondario.

Nell'ipogonadismo primitivo, il danno è a livello del testicolo.

Nel secondario, dipende da inadeguata stimolazione del sistema ipotalamo ipofisario.

Sia le forme primitive che secondarie possono originarie in momenti diversi della vita e a ciò seguono manifestazioni diverse.

Ci sono, tra le forme primitive, forme congenite molte delle quali su base genetica come la Sindrome di Klinefelter o microdelezioni a carico del cromosoma Y a livello dei recettori delle gonadotropine (raro), criptorchidismo (è necessario che testicolo scenda nello scroto per la temperatura ottimale per sviluppo delle cellule germinali, se non avviene il sistema va in sofferenza).

Tra le forme primitive ci sono poi forme acquisite come traumi, torsioni (il blocco del flusso per alcune ore può provocare danni irreversibili), processi infettivi (la più nota causa è la parotite epidemica virale che determina orchite con danni permanenti), patologie autoimmunitarie, cause legate a varicocele nel quale la temperatura nello scroto non è ottimale, danni legati all'alcolismo,

patologie infiltrative rare, l'uso di alcuni farmaci e cause di natura iatrogena come asportazione e radiazioni dei testicoli che portano alla scomparsa del tessuto.

Tra le forme secondarie ipotalamo ipofisarie ci sono forme genetiche (sindrome di Kallmann), ci sono rare patologie genetiche a carico della produzione di gonadotropine, in particolare mutazioni della subunità beta di questi ormoni e altre cause su cui il professore non si soffermerà.

Poi ci sono cause acquisite prime fra tutte patologie a carico dell'ipofisi che sono in grado di determinare un'insufficiente produzione di gonadotropine, come nel caso della iperprolattinemia (la prolattina ha azione inibitoria sulla liberazione delle gonadotropine, il motivo per cui in fase di allattamento c'è amenorrea), ipopituitarismo di varia natura e tutte quelle situazioni in cui si determina un danno ipofisario (le gonadotropine sono tra le componenti più fragili nel sistema ipofisario).

Esiste una gerarchia nel danno a carico della funzione ipofisaria. Quando c'è un danno progressivo a carico dell'ipofisi, la prima funzione ad essere compromessa è quella della produzione di Gh, quella immediatamente successiva è a carico delle gonadotropine, mentre la produzione di TSH, ACTH e ancor più di prolattina sono più resistenti.

Anche qui ci possono essere cause iatrogene di vario tipo.

Ne consegue come già detto che le manifestazioni cliniche di un deficit della produzione di testosterone nel maschio variano a seconda del momento in cui avviene.

Per alcune cause il difetto avviene nello sviluppo fetale come nei deficit genetici e, a seconda dell'entità, le conseguenze sono più o meno rilevanti: si può avere una certa ambiguità dello sviluppo dei genitali, pseudoermafroditismo in cui sono presenti aspetti femminili e maschili (non si tratta di un vero e proprio ermafroditismo in cui geneticamente sono contemporaneamente presenti caratteri sia femminili che maschili ma solo di un'inadeguata maturazione del sistema riproduttivo in senso maschile), fino ad estrema femminilizzazione con assenza completa di caratteri maschili.

Se si ha un deficit totale dei recettori per il testosterone (livelli alti di testosterone ma assoluta incapacità di svolgere i suoi effetti) il soggetto è fenotipicamente femmina con totale assenza di funzione androgenica, molto femminilizzato (donne molto femminili) perché diversamente dalla normale donna manca completamente della funzione androgenica. Questi soggetti non sviluppano alcun effetto del testosterone, compresa la crescita peli, sono quindi in amenorrea primaria apparentemente.

Se il difetto avviene più tardi come nella fase finale dello sviluppo fetale, quindi avviene per causa acquisita, non si sviluppa bene il pene che rimane piccolo, e i testicoli non scendono nello scroto.

Se il difetto è ancora più tardivo non c'è la comparsa degli effetti che il testosterone ha alla pubertà, quindi il soggetto resta prepubere; non si sviluppano o si sviluppano in maniera ridotta a seconda dell'entità e della causa i caratteri sessuali secondari, mancano l'ulteriore sviluppo del pene e dei testicoli, i cambiamenti dello scroto che non diventa pigmentato e rugoso come di norma, non si abbassa il tono della voce, non crescono i peli o crescono in maniera ridotta e l'adipe non si distribuisce nella maniera tipica del maschio quindi a livello troncolare e addominale.

Oltre a ciò, la muscolatura non si sviluppa come di norma e anche la forza risulta deficitaria, l'assente azione a livello delle cartilagini epifisarie fa sì che queste ossa non abbiano il brusco incremento della crescita che caratterizza il periodo della pubertà: manca lo stimolo ma anche blocco. I soggetti crescono più lentamente dei coetanei ma continuano a crescere e, se non si interviene con un intervento terapeutico al fine di mascolinizzare, crescono di più dei compagni.

Le proporzioni tra i segmenti ossei cambiano: crescono prevalentemente le ossa lunghe che risultano sproporzionate.

Un fenomeno frequente degli ipogonadismi è la ginecomastia ossia la presenza dello sviluppo mammario più o meno marcato, che è un fenomeno legato alla esistente sproporzione tra quantità di estrogeni e androgeni (non perché gli estrogeni siano quantità maggiore come nel sesso femminile ma per il difetto di testosterone).

In particolare per rilevare queste anomalie delle proporzioni risultano alterati questi rapporti che normalmente possiamo valutare in un soggetto maschio caucasico: il rapporto tra segmento superiore del corpo, quindi la distanza tra vertice e pube, e segmento inferiore è superiore a uno e il rapporto tra ampiezza delle braccia da un'estremità all'altra e altezza staturale minore di uno.

Se manca il testosterone le braccia diventano sproporzionatamente più lunghe perché sono costituite da ossa lunghe e il segmento inferiore cresce di più rispetto al segmento superiore quindi questi rapporti risultano alterati.

Il soggetto ha gambe sproporzionatamente lunghe, presenta carenza di crescita del pelo e una distribuzione del grasso non tipica del sesso maschile.

Una delle cause da tener presenti in questo tipo di condizioni è la **Sindrome di Klinefelter** che è una disgenesia testicolare legata a un eccesso di cromosomi X, più comunemente si tratta della presenza di un cariotipo 47 XXY. Non è una patologia rara, colpisce 1/500 nati e comporta un'incapacità riproduttiva che si presenta con testicoli piccoli e fibrotici di una consistenza aumentata tipica di questa sindrome.

Manca la produzione di spermatozoi, mentre la produzione endocrina di testosterone è variabile; alcuni soggetti hanno deficit importanti, alcuni lievi e alcuni nella norma. Quindi dal punto di vista della androgenizzazione non ci sono effetti importanti mentre dal punto di vista del sistema riproduttivo sì.

La **Sindrome di Kalmann** causa ipogonadismo secondario da difetto ipotalamo ipofisario, è una sindrome genetica ed è la causa più comune di ipogonadismo secondario, congenito nel maschio.

La caratteristica di questa sindrome è un deficit isolato di GnRH che può essere legato ad alterazioni di un gene sul cromosoma X (gene Kal dal nome della sindrome) ma possono essere coinvolti altri geni non collocati nel cromosoma X.

Qualunque sia il difetto genetico, una caratteristica spesso presente è quella dei disturbi a carico dell'olfatto: ci può essere un difetto o anche una totale assenza di capacità olfattiva. Non sempre il paziente è consapevole di questo difetto essendoci nato. Questo tipo di sindrome è legata ad un difetto nella migrazione dei neuroni che producono GnRH che originano dal bulbo olfattivo e si spostano durante lo sviluppo embrionale all'ipotalamo che è la loro sede definitiva dove producono GnRH. Se c'è un problema che colpisce l'area olfattiva, tendono ad essere danneggiati sia questi neuroni che le funzioni olfattive.

All'interno dei gruppi familiari capitano soggetti che hanno soltanto il disturbo olfattivo o entrambe queste manifestazioni, non necessariamente le due componenti procedono insieme.

I testicoli sono piccoli e non c'è mai una produzione di testosterone adeguata, però la consistenza è completamente diversa da quella nella sindrome di Klinefelter, manca la fibrosi e non c'è stimolazione da GnRH e quindi da parte delle gonadotropine. I testicoli restano piccoli ed elastici.

Se il problema compare nel soggetto ormai adulto il quadro è molto meno ben definito per cui ci può essere un difetto molto variabile nel desiderio sessuale, nella potenza sessuale, nella forza, nella crescita dei peli e ci sono problematiche di invecchiamento precoce.

Molto di questi aspetti si aggravano nel tempo se il problema persiste senza interventi terapeutici.

Nell'ipogonadismo la crescita dei peli per molto tempo può non essere alterata poichè una volta che il pelo è stato determinato in senso mascolinizzato, tende a mantenere le sue caratteristiche e solo dopo un lungo periodo di tempo di mancata stimolazione da parte di androgeni comincia a ridursi di spessore e velocità di crescita. È lo stesso motivo per cui non è facile trattare l'irsutismo nella donna, una volta che si è instaurato e occorre spesso utilizzare terapie combinate in quanto non basta togliere l'eccesso di androgeni. Le rugosità sono caratteristiche del soggetto con ipogonadismo protratto, soprattutto attorno agli occhi e bocca, si formano rughe pronunciate e diminuzione della crescita dei peli. Queste caratteristiche rendono il soggetto facilmente identificabile.

Per fare diagnosi di ipogonadismo generalmente bastano pochi esami; è importante l'esame clinico iniziale che ci da informazioni importanti per inquadrare il problema e la tempistica di quando si è realizzato.

È importante valutare le dimensioni e l'aspetto del pene, le dimensioni e consistenza dei testicoli, l'epididimo, il cordone spermatico (ci sono alterazioni a questo livello nei processi ostruttivi), i caratteri sessuali secondari (distribuzione e entità della peluria, masse muscolari, voce), le proporzioni corporee, nel senso che queste persone hanno delle proporzioni di tipo eunucoide.

La ginecomastia è un'informazione importante da valutare, sia perché la ginecomastia può essere un indicazione di ipogonadismo sia perchè in determinate condizioni è associata ad un eccesso di prolattina che è una delle cause di ipogonadismo.

Esami di laboratorio

Come esami di prima istanza per un inquadramento generale del problema bastano gonadotropine (ad alte concentrazioni ci permettono di capire che il problema è testicolare o ipotalamo ipofisario a basse concentrazioni o non alte come avrebbero dovuto essere per quei livelli di testosterone se questi sono bassi) e testosterone.

Una volta che è stata fatta questa valutazione e si riscontra un'ipogonadismo, in particolare quando ci sono le gonadotropine non alte, diventa importante valutare la prolattina perchè è la causa più comune di alterazioni acquisite di questo tipo.

Per quanto riguarda la funzione riproduttiva, l'analisi del liquido seminale ci informa su com'è la capacità di produzione degli spermatozoi.

In casi selezionati, a seconda dal caso è utile svolgere esami strumentali più selezionati: ecografia scrotale prima di tutti o ancora, se ho sospetti di disgenesi, si fanno indagini genetiche con cariotipo ma difficilmente si cerca il difetto genetico in altre forme.

Normalmente il testicolo di un adulto ha un volume di 19 ± 5 ml, ha una capacità di produrre spermatozoi molto elevata, più o meno 30 milioni al giorno.

Importante da ricordare è che all'interno del testicolo sono presenti i tubuli seminiferi che costituiscono la principale massa testicolare, quindi la componente riproduttiva rappresenta l'80/90% della massa testicolare. Se il testicolo è piccolo si ha un difetto della funzione riproduttiva mentre se il difetto è a carico della componente endocrina non necessariamente il testicolo sarà piccolo.

Per quanto riguarda l'esame del liquido seminale si ricava un volume dell'ordine di 2-5 ml facendo l'esame dopo 2-3 giorni di astinenza.

Una riduzione evidente della quantità del liquido seminale riflette problematiche presenti nelle ghiandole che concorrono a produrre gran parte del liquido seminale, quindi vescicole seminali e prostata. La produzione del testicolo da questo punto di vista è minoritaria quindi se il problema è a quel livello possono non esserci alterazioni quantitative del liquido seminale.

Un altro concetto importante da ricordare è che il ciclo biologico della produzione degli spermatozoi dura circa 3 mesi: 2,5 per la spermatogenesi vera e propria e 14 giorni per il processo di trasporto dal tubulo seminifero all'uretra.

Se c'è qualcosa che ha determinato un danno transitorio al testicolo, se vogliamo vedere cos'è successo a seguito di un intervento terapeutico, se stiamo inquadrando una situazione comparsa recentemente, ci vogliono 3 mesi prima che cambi la situazione, in questo arco di tempo non ci attendiamo modificazioni.

Anche cause apparentemente banali come assunzione di farmaci possono aver determinato danno transitorio testicolare.

Per calcolare il volume del testicolo si possono misurare con il metro le dimensioni o si può comparare il testicolo con uno strumento, l'orchidometro di Prader, che è costituito da una serie di ellissoidi che indicano a che volume corrisponde una determinata dimensione. Accostando questo strumento al testicolo si valuta quale ellissoide assomiglia di più al testicolo da valutare. Nello strumento possono essere evidenziati con colore differente alcune dimensioni che si possono trovare solo in età prepuberale, se sono presenti in un maschio adulto sono sinonimo di patologia. I valori normali sono compresi tra 15 e 25 ml.

La produzione ormonale della donna si accende nella pubertà, anche se anche nella bambina avviene una prima produzione estrogenica già nella prima fase dopo il parto che ha alcune funzioni che si stanno ancora definendo.

La maggior produzione avviene comunque durante l'età fertile e si interrompe bruscamente nella menopausa.

Nel maschio non è così, anche se si parla di Andropausa (difetto, associato all'invecchiamento, delle caratteristiche del sesso maschile).

Nel sesso femminile, quando viene meno la produzione di ormoni sessuali, compaiono una serie di problemi che sono quelli tipici della donna in menopausa: disturbi vasomotori, vampate di calore, alterazioni del tono dell'umore, disturbi trofici soprattutto a carico delle vie genitali e urinarie, modificazioni somatiche, il grasso perde la distribuzione tipica femminile e comincia ad assomigliare a quella maschile, aumenta il rischio osteoporotico, ci sono poi aspetti di tipo cognitivo messi in relazione con un difetto estrogenico anche se ancora in fase di discussione,

maggior rischio cardiovascolare in quanto prima della fine della capacità riproduttiva la donna è protetta, rispetto all'uomo, dal rischio cardiovascolare a meno che non siano presenti patologie concomitanti come il diabete, aumentato rischio alcuni tumori come all'intestino e alla mammella, in parte legati alla carenza estrogenica (intestinali) in parte no (il tumore alla mammella è favorito dalla presenza di estrogeni).

Molti di questi problemi nel maschio non li vediamo in maniera chiara per le diversità nell'evoluzione endocrina del sesso maschile ma, laddove esistano deficit importanti nella produzione di testosterone, questi difetti si manifestano anche nel sesso maschile: disturbi vasomotori (vampate di calore), alterazioni del tono dell'umore, alterazioni ossee, aumento della massa grassa e perdite muscolari, perdita molto variabile del desiderio sessuale, alterazioni metaboliche che possono essere associate alla perdita di sensibilità insulinica, quindi un quadro di insulino resistenza.

Una delle osservazioni fatte nel corso degli ultimi 20 anni è che alcune malattie metaboliche associate a insulino resistenza, come la sindrome metabolica e il diabete di tipo 2, sono anche associate a livelli di testosterone nel maschio più bassi e questo suscita una serie di quesiti e ricerche che per ora non hanno dato una risposta chiara.

Al di là della presenza di specifiche patologie che comportino un grave calo dei livelli di testosterone in un maschio anziano, il testosterone totale tende gradualmente a diminuire: cala sia il testosterone totale che la SHBG, e a questa riduzione, che è di entità minore rispetto alla

diminuzione di testosterone totale, consegue una riduzione maggiore del testosterone libero rispetto al testosterone totale.

Quindi non sempre il testosterone totale ci consente di distinguere se ci troviamo davanti ad una alterazione anomala, in quanto ci sono alcune situazioni borderline in cui l'alterazione si vede di più dosando il testosterone libero che non il testosterone totale.

Qui entrano in gioco problematiche di laboratorio, le valutazioni di testosterone libero sono di pessima qualità e anche le valutazioni di testosterone totale non sono buone. Nel maschio è meno importante perché le concentrazioni sono più alte che nella donna ma il testosterone libero resta un problema anche nel sesso maschile.

La riduzione del SHBG, che caratterizza queste condizioni, può essere ascrivibile anche allo stato dell'insulino resistenza, infatti l'insulina è un regolatore del SHBG inibendone la produzione.

Quindi in una condizione in cui l'insulina aumenta, tipicamente in una condizione di insulino resistenza, questa proteina tende a diminuire.

Se confrontiamo soggetti non selezionati maschi, giovani e anziani, e valutiamo i livelli di testosterone totali possiamo notare che le concentrazioni possono essere enormemente diverse.

Nel grafico della *slide 23* la linea rossa tratteggiata corrisponde al limite minore per la persona giovane adulta, è molto difficile definire la linea limite degli anziani in quanto i valori ci fanno sospettare che la maggior parte degli anziani hanno valori patologici, ma sono così tanti da far sorgere il dubbio che questo dato possa essere considerato non patologico.

C'è comunque un ampio overlap tra persone giovani e anziane: ci sono alcuni anziani con valori buoni anche per un soggetto giovane e un grande gruppo con valori molto bassi.

L'istogramma alla *slide 24* mostra la concentrazione di testosterone, in rosso quello totale in verde quello libero, queste sono al di sotto della norma (stabilita nella persona giovane, in quanto non è stato ancora possibile definirla nella persona anziana). Se il deficit di testosterone è una patologia rara nelle persone giovani, è così frequente da far diventare difficile da definire patologica una condizione così in una persona di oltre 80 anni.

Una caratteristica che distingue nettamente l'ipogonadismo femminile dell'anziana, in cui troviamo livelli di ormoni sessuali bassi e livelli di gonadotropine molto aumentate, è la relazione che esiste invece nel maschio in cui si trova pur una relazione inversa tra concentrazione di testosterone e concentrazioni di LH (con il diminuire della concentrazione di testosterone l'LH tende ad aumentare come ci aspetteremmo) ma se guardiamo l'immagine slide molte persone che hanno livelli di testosterone bassi hanno anche livelli di gonadotropina non elevati ma che rientrano nell'ambito di un intervallo di riferimento.

Questo suggerisce che nella forma maschile ci sia una componente ipotalamo ipofisaria che partecipa all'origine del problema perché non c'è un'adeguata stimolazione da parte delle gonadotropine che potrebbero innalzare i livelli di testosterone.

Si discute molto di questa situazione delle persone anziane sia per la frequenza sia perchè queste condizioni si associano ad alterazioni di tipo metabolico, ma anche per interesse di tipo commerciale.

Recentemente un'importante gruppo di studio che si occupa di queste tematiche ha cercato di stabilire dei paletti da usare per definire questa condizione; un lavoro pubblicato nel 2010 e ripreso da linee guida successive ha convenuto che è ragionevole considerare ipogonadico un uomo anziano quando sono presenti sia manifestazioni cliniche che alterazioni biochimiche, in particolare sono necessari contemporaneamente 3 sintomi sessuali che sono rappresentati dal disturbo erettivo, dal difetto di erezioni notturne e dalla riduzione del desiderio sessuale, in associazione con il contenuto di testosterone totale <11 nmol/L e il testosterone libero $< 0,22$ nmol/L o 120 pmol/L.

Se il difetto di testosterone è importante (sotto 8nmol/L) diventa superfluo valutare il testosterone libero ma nell'area tra 8 e 11 è utile avere entrambe queste misure.

Già il fatto che sia necessario avere contemporaneamente tutti e tre questi sintomi ci dice quanto siano aspecifiche queste manifestazioni: ci sono molte persone che presentano disturbi di questo tipo senza che siano presenti disturbi di tipo ormonale.

Queste considerazioni hanno ripercussioni importanti in termini di scelte in ambito terapeutico, si tratta di decidere se questa malattia va trattata con testosterone; se non è malattia ma solo un'involuzione fisiologica nel maschio anziano non dobbiamo fare nulla.

Un lavoro interessante da segnalare è prodotto dallo stesso gruppo di studio, è una raffigurazione un po' complessa: hanno valutato alcuni outcomes come: concentrazione di emoglobina, massa ossea, massa muscolare, valutazione attraverso il diametro del muscolo del braccio MUAC, il diametro della vita, l'HOMA-IR che è un indicatore di insulino resistenza e la performance fisica. Per tutti questi outcomes è stato valutato che implicazione aveva sul LOH (Late-onset hypogonadism) detto ipogonadismo ad esordio tardivo sia se lo si misurava con parametri clinici e biochimici sia se si usavano solo come parametro i livelli di testosterone e distinguendo poi gradi diversi in moderati o severi.

Nella *slide 28* il quadratino nero corrisponde a valori di testosterone <8 nmol/L mentre il quadratino bianco tra 8-11nmol/L.

Vediamo che la presenza dei sintomi aggiunge qualcosa, quindi la sola presenza di dati biochimici non ci permette in questo momento di distinguere in maniera ottimale la presenza di queste problematiche, soprattutto quando il difetto è moderato.

Ci sono una serie di studi usciti negli ultimi anni che dicono che avere dei livelli di testosterone totale bassi favorisce il rischio cardiovascolare.

Alla *slide 29* vediamo uno di questi studi, una meta-analisi (analisi degli studi pubblicati su un argomento, messi insieme danno un risultato finale) che ci dice che avere il testosterone basso è associato ad un aumento di rischio cardiovascolare.

Questo non è però sufficiente per trattare tutti i soggetti con livelli di testosterone basso.

Uno studio pubblicato lo scorso anno ha riportato che tra i soggetti che avevano bassi livelli di testosterone quelli trattati con testosterone avevano una mortalità superiore rispetto a quelli non trattati. Non è un trial intervento, quindi non sono persone randomizzate a fare la terapia, è solo un'osservazione con tutti i limiti che ne derivano ma quest'insieme di risultati contrastanti per il momento ci impedisce di prendere decisioni troppo drastiche e suggerisce che in assenza di elementi solidi che definiscono una persona anziana ipogonadica sia prudente non trattare.

Alcuni dati suggeriscono che la situazione migliore sia avere un livello di testosterone nella parte bassa della norma per una persona anziana e che la mortalità aumenti sia con la diminuzione del testosterone che con l'aumento del testosterone prendendo in considerazione sia il testosterone totale che il testosterone libero.

Questo può spiegare perché ci siano questi risultati contrastanti, è possibile che gli ipogonadismo si associno a dei problemi ma il sovratrararlo o trattare dei soggetti che sarebbe meglio non trattare perché li portiamo a livelli troppo alti potrebbe portare a risultati controproducenti.

Ci sono evidenze che trattando persone anziane con testosterone possiamo modificare le loro composizioni corporee: possiamo ottenere riduzione della massa grassa (studio controllo con testosterone vs placebo), ma dobbiamo ricordare che ci sono avventi avversi.

Il testosterone può essere somministrato in diversi modi:

-per via orale non è utilizzabile perchè viene metabolizzato molto velocemente e sarebbero necessarie somministrazioni multiple giornaliere;

-per via trans dermica, così come per gli estrogeni e il progesterone nella donna in post menopausa;

-per via intramuscolare: a seconda del tipo di preparato che si usa, l'intervallo di somministrazione intramuscolare è variabile tra 2 e 14 settimane.

Questi argomenti rivestono particolare interesse in ambito di Doping: gli androgeni sono molto utilizzati a tale scopo.

Ci sono delle problematiche documentate associate all'utilizzo di testosterone: aumento del volume della prostata, aumento emoglobina ed ematocrito che si traduce in un aumento della viscosità del sangue e quindi aumentato rischio cardiovascolare, laddove sia presente un carcinoma acuto della prostata l'azione del testosterone può facilitarne la comparsa clinica.

Nello studio nella *slide 30* si vede una differenza netta per quanto riguarda l'ematocrito in chi utilizzava testosterone e chi il placebo (chi prendeva il farmaco attivo aveva circa 3 punti di

differenza di ematocrito). Per una persona anemica può essere un beneficio ma se il paziente viaggia già a livelli al di sopra della norma può essere un motivo di rischio.

Il testosterone è utilizzato in alcuni contesti come contraccettivo maschile, non è utilizzato a tale scopo in Italia e in alcuni paesi occidentali. Il trattamento con dosi elevate di androgeni può comportare una riduzione del volume testicolare con meccanismi a feedback in quanto inibisce le gonadotropine e quindi manca lo stimolo trofico al testicolo, può provocare ginecomastia (paradossale, si ha per la possibile trasformazione in estrogeni), aumentato rischio di patologia prostatica, se somministrati ad un bambino in età prepube un'anticipazione apparente della pubertà (non legata alla maturazione dell'asse ipotalamo ipofisario ma all'azione dell'ormone con gonadotropine ancora basse e con accelerazione anticipata della crescita e poi arresto), un eccesso di gonadotropine, alterazioni del profilo lipidico (gli androgeni provocano un aumento del colesterolo LDL e una diminuzione del colesterolo HDL), alterazioni pro coagulative, insulino resistenza (sia il deficit di testosterone che l'eccesso sono associati a insulino resistenza), ipertensione, aumentato rischio cardiovascolare.

Quando si usano dosaggi elevati e magari in maniera discontinua come avviene quando l'uso è a scopo dopante ci possono essere disturbi psichici soprattutto in persone che hanno delle predisposizioni da questo punto di vista.

Quindi anche nel maschio l'eccesso di androgeni non è positivo e comporta tutta una serie di problemi.

In passato si usavano alcuni androgeni epatotossici che non sono più in commercio e disponibili soltanto se qualcuno si procura questi farmaci attraverso canali illegali, clandestini.

Fino a circa 20 anni fa si pensava che la somministrazione di testosterone non fosse efficace a livello dopante perché non c'era nessuna prova che funzionasse. Nel 1996 è stato pubblicato uno studio in cui è stato preso un gruppo di persone non sportive assegnate a terapia con testosterone o placebo e un protocollo di attività fisica o attività sedentaria. Valutando la massa muscolare si evince che le persone che non facevano esercizio e assumevano il placebo perdevano un po' di massa muscolare, ma con il testosterone c'era un significativo incremento di massa muscolare a dimostrare che effettivamente il testosterone ha un'attività trofica nei confronti del muscolo ma anche che facendo esercizio senza testosterone era possibile ottenere gli stessi risultati, portando a concludere che il testosterone non fa nulla in più di ciò che fa un buon allenamento.

La combinazione tra allenamento e testosterone però fa la differenza, quindi non basta assumere testosterone, ma è necessario combinarci l'esercizio fisico e questo ha dimostrato l'efficacia del testosterone ad effetto dopante.

La terapia sostitutiva di un maschio ipogonadico è di 85 mg i.m./settimana, nello studio del 1996 sono stati utilizzati 500 mg i.m./settimana, la quantità che si stima venga usata a scopo dopante è di

4000 mg i.m./settimana, quantità enormemente superiori, in cui risulta difficile capirne esattamente gli effetti in quanto non esistono studi controllati che utilizzino questi dosaggi per motivi etici.

Il problema è importante non solo negli atleti di elite ma anche negli atleti delle scuole americane e inglesi: è stato stimato che tra l'1% e 10% degli studenti fa uso di steroidi anabolizzanti e la popolazione generale dei giovani in Scandinavia che utilizza sostanze dopanti si aggira attorno al 2% ; in un' analisi che è stata fatta sui giocatori di football americano sui licei dell'indiana il 6% faceva uso di steroidi anabolizzanti e di questi la metà aveva meno di 14 anni, quindi erano processi non autodeterminati dai ragazzi ma dai genitori e dal sistema con i conseguenti effetti irreversibili che questo uso può avere in un ragazzino o addirittura in un bambino (15% sotto 10 anni). Nelle palestre private il problema è enorme ma è impossibile fare valutazioni precise, in UK si stima che il 40% ne faccia uso.

Lezione di Endocrinologia del 12/5/2014 (1)

Sbobinatori: **Salandini Giulia**. *Revisore:* **Ciresa Roberto**.

Argomento: **IPO o IPERSURRENALISMO**.

Professore: .

La corteccia del surrene

I surreni sono due ghiandole poste sopra i reni, ricevono l'irrorazione dall'aorta a destra, mentre a sinistra un vaso che parte dall'arteria renale. Il surrene è costituito da una parte esterna, la corteccia, e interna, midollare. La corteccia è suddivisibile dal punto di vista istologico in tre frazioni: glomerulosa, fascicolata, reticolare. All'interno c'è la midollare che produce catecolamine. Questa stratificazione corrisponde a una diversa funzione della corteccia surrenalica: la glomerulosa produce aldosterone, la fascicolata cortisolo e la reticolare gli ormoni androgeni, prodotti qui oltre che nelle gonadi. Ciascuna componente della corteccia ha una propria regolazione. Ciò che regola la glomerulosa è la **renina**, la fascicolata la parte più importante della ghiandola è modulata dall'**ACTH** dall'ipofisi, la reticolare non è noto il regolatore fisiologico, ma è sensibile all'**ACTH**, modulato dal sistema glucocorticoide. Non è noto se esiste un regolatore specifico per la produzione androgenica in questa ghiandola.

Il cortisolo è l'ormone dello stress prodotto in risposta a eventi stressanti di tutti i tipi, è suscettibile a regolazione da parte di altri fattori, ha un suo ritmo circadiano e la secrezione dell'**ACTH** che modula la secrezione di cortisolo è a sua volta dipendente dalla modulazione a livelli ipotalamici attraverso due ormoni, il CRH e AVP (o ADH, vasopressina) che oltre alla sua funzione di antidiuretico, regola l'ACTH. Entrambi sono stimolanti la liberazione dell'ACTH e il ruolo relativo rimane mal definito.

Il cortisolo è l'ormone dello stress perché risponde agli eventi stressanti ed è fondamentale come risposta adattativa dell'organismo per la sopravvivenza; senza non siamo in grado di rispondere agli eventi che modificano gli equilibri; una carenza di cortisolo non sostituita da terapia comporta la morte. Ci sono meccanismi a feedback come sempre succede in questi sistemi, in particolare il cortisolo è in grado di inibire con feedback negativo la sua secrezione agendo a livello ipotalamico

e ipofisario. L'ACTH è il prodotto di demolizione di una proteina complessa dall'ipofisi che si chiama POMC, proopiomelanocortina: questa proteina sotto l'azione del CRH e AVP, viene demolita e dà luogo a una serie di peptidi tra cui il più importante è l'ACTH che dà la risposta che abbiamo visto. Quindi adattamento metabolico e legato ai glucocorticoidi.

Dal POMC si liberano anche altri peptidi tra cui la beta-glucocortina metabolizzata a beta endorfina e quindi la demolizione della POMC non dà solo ACTH e quindi risposta metabolica allo stress ma anche adattamento di tipo psico-comportamentale. Poi ci sono altri peptidi con significato biologico non ben definito potenzialmente significativo.

Il ritmo circadiano del cortisolo indipendentemente da ciò che interagisce col sistema, ha delle variazioni spontanee. Le variazioni hanno un ritmo di 24 ore, è un ritmo molto noto. Il cortisolo è prodotto in quantità elevate nelle prime ore del mattino, scende progressivamente e giunge a valori più bassi in tarda serata, nella notte riprende a salire fino al mattino successivo. Questo fenomeno è importante da tener presente nel momento in cui vogliamo indagare alterazioni a carico di questo sistema, perché la valutazione in base all'ora si riflette in valori differenti. Normalmente i prelievi sono fatti al mattino in laboratorio quindi con valori più alti di cortisolo, talvolta può essere utile avere dei valori per la secrezione più bassa (serale). La secrezione di cortisolo è pulsatile, come una seghettatura (vedi slide) e questo rende la valutazione del valore misurato in un dato momento molto difficoltosa. Il prelievo quindi può cadere in un punto relativamente alto o basso di questa oscillazione.

Gli ormoni prodotti dalla corteccia surrenalica sono importanti per l'**adattamento metabolico** e il cortisolo è un tipico ormone controinsulare.

- Stimola i processi catabolici e quindi fornisce all'organismo energia di cui ha bisogno in situazioni in cui ci sia un evento stressante che richiede energia
- stimola la lipolisi e la produzione di corpi chetonici
- stimola il catabolismo proteico
- mantiene la sintesi proteica nel fegato che mantiene la capacità di produrre enzimi per questi processi.
- A livello del fegato stimola anche la gluconeogenesi, stimola la glicogenolisi e quindi la capacità del fegato di mettere in circolo glucosio (principalmente a digiuno). Mentre nel contempo nei tessuti periferici riduce l'utilizzo del glucosio, utile a indirizzare i substrati in maniera appropriata.

Quando l'ipersecrezione cronicizza o c'è assunzione di steroidi esogeni si attiva insulino resistenza che può essere importante e causare effetti sfavorevoli. Non è solo un ormone metabolico, ci sono effetti di tipo **cardiovascolare**:

aumenta la gittata cardiaca e il tono vasale, o meglio svolge un'azione permissiva indispensabile perché altri ormoni svolgano il loro effetto vasocostrittore (catecolamine). Se manca il cortisolo, questi ormoni non svolgono il loro effetto ottimale (uno dei segni di deficit è l'abbassamento dei valori pressori).

Gli ormoni di questo tipo (cortisolo) hanno **importanti effetti su processi plastici** dell'organismo:

inibiscono fibroblasti, osteoblasti, attivano gli osteoclasti, quindi può determinare demolizione del tessuto osseo, effetto collaterale del trattamento con steroidi. Questo effetto dannoso sull'osso è accentuato dal fatto che il cortisolo aumenta l'escrezione renale e riduce l'assorbimento di calcio, favorisce l'impovertimento dei depositi di questo sale.

A livello renale ha azione indiretta tipo aldosterone, stimola la renina che stimola la produzione di aldosterone. A livello delle cellule renali c'è demolizione (da parte della deidrogenasi) del cortisolo che altrimenti causerebbe azione mineralcorticoide legandosi al recettore dei mineralcorticoidi. Tale azione è fondamentale in quanto le concentrazioni del cortisolo sono mille volte più alte di quelle dell'aldosterone e nonostante l'affinità cortisolo-recettore dell'aldosterone sia bassa rispetto all'interazione dell'aldosterone col suo recettore, il legame sarebbe comunque significativo e avrebbe funzione di mineralcorticoide, cosa che avviene quando il meccanismo non funziona correttamente.

Nel contempo c'è però anche un'azione che fa perdere acqua e sodio opposta a quella del mineralcorticoide, che è data dall'aumento della filtrazione glomerulare che il cortisolo determina. Questo spiega che quando un paziente ha un danno ipofisario sia anteriore che posteriore, e quindi vengono a mancare ACTH (cortisolo) e ADH, il diabete insipido è meno grave se il deficit di cortisolo non viene corretto. Nel momento in cui si dà cortisolo il problema diventa più evidente perché aumenta la filtrazione glomerulare e il difetto diventa più esplicito clinicamente (poliuria peggiora).

Ci sono anche altri effetti **conversione da T4 a T3, riduce TSH, inibisce le gonadotropine**.

Un effetto importante è l'**inibizione della secrezione di gonadotropine**. Da qui il ruolo dello stress nei disturbi mestruali delle donne atlete.

Ancora, hanno un **effetto soppressivo sui processi infiammatori**, gli steroidi sono usati come immunosoppressori.

Infine ultimo effetto rilevante, ha effetti a livello **psichico** e influisce sul tono dell'umore. Alcune manifestazioni importanti delle malattie del corticosurrene sono legate a questo effetto.

In questa ghiandola ci sono attività endocrine diverse, quindi una **iperproduzione ormonale** avrà conseguenze correlate all'ormone prodotto in eccesso. Eccesso di aldosterone- iperaldosteronismo, eccesso di cortisolo – sindrome di Cushing, eccesso di androgeni (meno comune) nella donna iperandrogenismo, nel maschio dopo pubertà passa clinicamente inosservata (dato che la produzione testicolare è predominante), se c'è iperproduzione pre-pubere quando attività testicolare non è iniziata, c'è maturazione anticipata dei caratteri secondari che può mimare la pubertà, ma non è vera perché non sostenuta dalla secrezione testicolare regola. **Troveremo androgeni alti e gonadotropine basse.**

Come ci sono iperfunzioni, ci sono anche **ipofunzioni: che abitualmente coinvolgono la ghiandola intera**. Mentre l'iperfunzione è data da una anomalia spesso rappresentata da un adenoma derivante da cellule di un certo tipo, più spesso l'ipofunzione è data da un danno complessivo. In alcune rare situazioni ci sono deficit selettivi dati da deficit enzimatici specifici. In queste situazioni di difetti enzimatici può accadere che ci siano funzioni eccessive e altre ridotte.

INSUFFICIENZA SURRENALICA

La malattia che si manifesta in difetto surrenalico globale è la **sindrome di Addison**, o insufficienza surrenalica primitiva o secondaria. Primitiva vuol dire che il danno è del surrene, secondario è conseguente a mancata stimolazione dell'ACTH.

La forma primitiva è una malattia rara, prevalenza 5 su 10000 abitanti e colpisce il sesso femminile prevalentemente (origine autoimmune). Storicamente la seconda causa è la TBC che può colpire le ghiandole surrenali sta riguadagnando frequenza sia per la diffusione dei viaggi in paesi dove c'è questa malattia sia per arrivo di popolazioni potenzialmente affette.

Altre cause rare: emorragie surrenaliche, resistenza a ACTH, difetti enzimatici, forme iatrogene per farmaci, interventi, radiazioni.

Una delle cause importanti è interruzione di trattamento prolungato con ormoni steroidei: se si assumono per lungo tempo steroidi, determina inibizione molto prolungata di surrenali e possono essere necessari mesi o anni perché il sistema riprenda a funzionare correttamente.

Clinica

Clinicamente si presenta con uno profondo stato di malessere e debolezza, disturbi del sistema digestivo (nausea, caldo ponderale, perdita appetito), caduta della pressione; nelle forme primitive c'è iperpigmentazione della cute legata all'effetto dell'ACTH (non c'è nelle forme secondarie). Nelle forme secondarie c'è invece riduzione dell'ACTH! Alterazioni psichiche, depressione, psicosi, nella donna carenza di ormoni sessuali, nel maschio significativo calo di androgeni, nelle donne amenorrea, altre patologie autoimmuni associate, contrazione della diuresi. Indagini di laboratorio: modificazione dell'emocromo con calo di neutrofili con aumento di linfociti e eosinofili. Un'alterazione più importante è l'alterazione della ionemia, aumento del potassio e riduzione del sodio. Nelle forme importanti ci può essere ipoglicemia a digiuno e se il paziente ha anche il diabete I (associazione di malattie autoimmuni) ipersensibilità all'insulina nei diabetici con aumento del rischio di ipoglicemia. Manifestazioni psichiche non sono ben studiate, per il morbo di Addison se ne sa poco perché è raro. Quelli cognitivi sono costanti, depressione frequente e psicosi grave nel 25% dei casi dovuti alla malattia in sé che alle brusche variazioni della concentrazione di questo ormone indotta dal trattamento sostitutivo avviato bruscamente a dosaggi elevati. Insufficienza surrenalica acuta di cui parlerò poi, è una patologia grave che deve essere riconosciuta e trattata velocemente pena la morte del paziente: si utilizzano dosaggi elevati di cortisolo e glucocorticoidi. Queste brusche variazioni possono provocare fenomeni allucinatori.

Malattie autoimmuni hanno una base patogenetica comune: molte patologie autoimmuni possono incorrere più frequentemente di quanto possa essere atteso in questi pazienti, più frequenti sono le patologie tiroidee, in assoluto le più frequenti autoimmuni sia per iperfunzione che ipofunzione, il diabete I, insufficienza gonadica con base patogenetica condivisa e altre forme.

La **crisi surrenalica acuta** è un quadro clinico molto grave e richiede un intervento immediato ed è legato a una situazione in cui abitualmente coesistono un evento stressante e uno stato di insufficienza surrenalica. L'organismo non è in grado di far fronte alla situazione producendo glucocorticoidi e quindi precipita in poche ore. Può essere in uno con insufficienza cronica subclinica non manifesta oppure ci possono essere eventi che distruggono le surrenali (infettivi, vascolari) o infine la terapia con steroidi interrotta bruscamente. Nell'insufficienza surrenalica acuta le manifestazioni sono quelle del deficit cronico ma più evidenti: paziente sofferente, disturbi digestivi, vomito, confusione mentale, febbre non elevata, ipotensione con shock ipovolemico, tachicardia, disturbi elettrolitici che simulano addome acuto. Es. ragazza con sospetto addome acuto

che subisce operazione di urgenza; il chirurgo una volta aperto l'addome nota un movimento inconsueto dell'intestino.

Nell'iposurrenalismo l'aspetto che salta all'occhio è l'iperpigmentazione che coinvolge cute e mucose e si manifesta in maniera evidente in pieghe della mano o cicatrici comparse dopo la malattia. Il sospetto clinico si basa su astenia, calo pressione, disturbi gastrici, calo ponderale, glicemia, confermate da altri dati di laboratorio. Se il dato è grave bisogna intervenire e poi confermare che la vostra ipotesi sia corretta. La conferma poggia su dosaggi ormonali, del cortisolo, ACTH sono abitualmente sufficienti nelle forme gravi, la renina in qualche caso utile in casi di difetto di aldosterone, primo segnale di sviluppo di insufficienza surrenalica cronica. Nei pazienti che hanno anticorpi anti surrene noti e la malattia interviene dopo alcuni anni, la prima alterazione è renina, poi aumenta l'ACTH e poi resto. In qualche situazione è utile dosaggio di ormoni steroidei e sessuali. Nelle forme meno eclatanti servono test dinamici: test ACTH, stimolando al massimo vedo se c'è aumento di cortisolo (per valori basali di cortisolo di dubbia interpretazione). Posso usare anche l'ipoglicemia insulinica per stimolare l'ipofisi. Fatta la diagnosi si capisce l'origine del problema con anticorpi antisurrene, tbc (imaging, agoaspirato surrene per differenziare da neoplasia).

L'insulina è uno stimolo fisiologico per la produzione di molti ormoni tra cui ACTH e cortisolo. Il test può provocare ipoglicemia, quindi è molto rischioso in questi casi nei quali gli ormoni controregolatori sono insufficienti.

I difetti enzimatici

La diapo schematizza e dimostra come dal colesterolo si originano mineralcorticoidi, glucocorticoidi, androgeni e piccola quota di estrogeni. Ci sono enzimi che regolano queste tappe con difetti relativi, alcuni rari altri frequenti.

Quello più frequente è a carico della **21 idrossilasi**, che è posizionato tra il 17-idrossiprogesterone e 11-desossicortisolo che con un altro enzima porta alla sintesi di cortisolo. Se c'è un difetto non si produce cortisolo. Questo difetto può essere più o meno importante. Comporta una risposta a feedback di incremento di produzione di ACTH. Questo stimola il surrene a produrre più ormoni ma la strada è bloccata: lo stimolo finisce con lo scaricarsi su altre vie aperte in particolare sulla via di sintesi degli androgeni. Se il difetto è lieve questo stimolo dell'ACTH regola comunque la produzione di cortisolo, quindi non c'è iposurrenalismo clinico ma comunque si osserva iperandrogenismo. Se il difetto è grave c'è iperandrogenismo e iposurrenalismo molto grave. Nei bambini che ci nascono se non si interviene questo porta a morte. Questo enzima è presente in diverse vie, anche per la sintesi di aldosterone che si vede nelle forme più gravi. Questo tipo di patologia ha iperandrogenismo con difetto più o meno evidente di cortisolo e in misura variabile di aldosterone. considerato che in queste situazioni aumenta il metabolita a monte dell'ostacolo, la diagnosi si fa con dosaggio di 17-idrossiprogesterone. Nelle forme gravi è sufficiente dosare questo steroide, nelle lievi è necessario test di stimolo. Nelle ragazze con iperandrogenismo è necessario il dosaggio di 17-idrossiprogesterone.

Un altro difetto meno frequente è il difetto della **17 idrossilasi**, un enzima molto a monte nella produzione ormonale che non compromette la sintesi di aldosterone ma che compromette la sintesi di cortisolo senza la possibilità di provocare una iper produzione di androgeni perché il difetto è a monte della sintesi degli androgeni, mentre rimane aperta la sintesi di aldosterone. Il paziente avrà iperaldosteronismo e quindi ipertensione, ipopotassiemia, molto ACTH.

D: perché dovrebbe svilupparsi iperaldosteronismo se è la renina che regola la produzione dell'aldosterone?

R: perché anche se il regolatore fisiologico è la renina per livelli elevati di ACTH vi è comunque stimolazione delle cellule della glomerulosa.

Difetto di ormoni sessuali che comporta femminilizzazione di maschio e femmina mancata maturazione sessuale.

Altro difetto è quello del **3 β idrossisteroide deidrogenasi** (vedi grafico). La conseguenza è deficit di cortisolo, ACTH compensa più o meno bene i difetti del cortisolo e aldosterone, non c'è sintesi di androgeni forti ma sono deboli tipo deidroepiandrosterone. Nella femmina ci sarà iperandrogenismo, generalmente meno grave, nel maschio paradossalmente ci sarà incapacità a produrre androgeni forti e mancata maturazione sessuale. È un difetto molto raro.

L'aldosterone è comunque influenzato dal difetto, colpisce tutte le linee. In base alla rilevanza del difetto c'è o meno compensazione da parte dell'ACTH. Se il difetto è gravissimo non c'è ormone, qualsiasi stimolo dall'ACTH.

IPERFUNZIONE SURRENALICA- SINDROME E MORBO DI CUSHING

Morbo è la patologia descritta dal dott. Cushing, ipercortisolismo sostenuto da ipersecrezione ipofisaria di ACTH. Poi usato in maniera più ampia per indicare eccesso di glicocorticoidi che siano o no dipendenti da ACTH. Sindrome indica questo concetto più ampio. Per molto non si capisce dove sia origine del problema, si "etichetta" inizialmente come sindrome di Cushing, poi si può arrivare alla diagnosi di morbo quando si capisce. Le cause:

- **ESOGENE:** iatrogene, farmaci steroidei
- **ENDOGENE:** ACTH dipendenti, come **adenomi ipofisari**, tumori ectopici secernenti ACTH o CRH. ACTH indipendenti come **tumori del surrene** che producono cortisolo, si perde la regolazione da parte dell'ACTH, rare ma meno di quello che si pensi, iperplasia nodulare del surrene. Nell'**iperplasia nodulare** esistono recettori anomali su queste cellule che le rendono sensibili a ormoni diversi dell'ACTH, ad esempio LH dipendenti, ormoni gastrointestinali dipendenti che quindi compaiono post pasto. In questi casi il surrene sviluppa un aspetto micronodulare.

Clinicamente una delle manifestazioni più tipiche è la distribuzione del tessuto adiposo, grasso tende a localizzarsi al volto, **facies cushingoide**, a luna piena e color rossastro, **gibbo di bufalo**, deposizione nelle fosse sovraclavari e meno specifico, a livello addominale più evidente nel sesso femminile, con ipotrofia muscolare. (seguono immagini). Un segno caratteristico sono le **striae rubrae**, sono tipo smagliature ma rosse, più larghe e più profonde, legate a fenomeni catabolici del cortisolo, ecchimosi e fragilità della cute., disturbi psichici, depressione, aumento della pressione, astenia, debolezza, segni di danno sul tessuto osseo, dolori, fratture, deformità, riduzione del desiderio e potenza sessuale nel maschio, alterazioni del ciclo mestruale nelle donne, rischio di calcolosi renale (alterazione metabolismo del calcio. Alcune manifestazioni sono tipiche altre aspecifiche. Un'altra conseguenza è lo **stato protrombotico** particolarmente rischioso nel caso di interventi chirurgici.

Un aspetto rilevante è quello **psichico**, depressione frequente e grave, è la più rilevante causa di depressione secondaria. A volte ci possono esserci segni opposti ,euforici, alternati a stati depressivi tipo sindrome bipolare

SLIDES con descrizione IMMAGINI

Il professore illustra una serie di pazienti affetti da morbo/sindrome di Cushing con classici segni obiettivi. Osservazione classica deposizione adiposa al volto, iperpigmentazione (nel morbo di cushing, per aumento POMC), accumulo di grasso nelle fosse sovraclavari (estremamente caratteristico), gibbo di bufalo. Strie rubrae, accumulo di grasso addominale che contrasta con la magrezza estrema degli arti (demolizione delle masse muscolari), fragilità ossea (frequenti sono le fratture vertebrali). Depressione con possibile stato di ipoossia che rende poco manifesta la classica deposizione adiposa. I pazienti gravi non riescono più ad alzarsi in piedi, sono osservabili attraverso la cute ipotrofica reticolo venoso, frequenti ecchimosi anche per semplice pressione del grembiule adiposo.

Accanto agli aspetti clinici, ci sono manifestazioni di laboratorio per sospettare la malattia: eccesso cronico di cortisolo, **iperglicemia** inizialmente a digiuno fino a diabete, dislipidemia, sindrome metabolica, in qualche caso **ipokaliemia** solo nelle forme molto gravi per azione mineralcorticoide del cortisolo, pochi linfociti e più eosinofili, riduzione gamma globuline, eccesso di escrezione di calcio e fosforo quindi calcoli. I più importanti sono iperglicemia in pazienti giovani senza storia familiare di diabete, o ipokaliemia in forme gravi.

Le alterazioni somatiche si presentano in momenti diversi in base a gravità della malattia, in certi anche non si vedono proprio. Nelle forme iatrogene dopo anni.

Il cortisolo è presente in circolo legato a proteine, tipo CBG. La frazione libera è piccola. Il dosaggio del cortisolo totale è poco informativo nel Cushing. La CBG è sensibile all'azione di ormoni sessuale e tiroidei, quindi anche una sola pillola contraccettiva può alterare i valori. Alterazioni dei fattori della coagulazione sono attualmente poco studiati ma estremamente importanti.

Diagnosi:

dosaggio dell'ACTH, cortisolo, la cortisolemia è importante perché la cortisolemia è inficiata dal fatto che molto è legato a proteina e non attivo, quello delle urine riflette la quota libera del cortisolo. Due problemi: molte metodiche sono imprecise, correttezza della raccolta delle urine su 24h. la cortisolemia è utile dosarla al mattino ma anche nelle ore serali (nell'iperfunzione) per evidenziare situazioni patologiche. Si sta diffondendo il dosaggio del cortisolo salivare molto basso associato a quota libera di questo ormone nel sangue.

Problemi di tipo analitico:

Costantemente dobbiamo usare test dinamici per Cushing perché i dosaggi basali non aiutano: si fa la soppressione con desametasone, steroide sintetico, che induce la soppressione della produzione di ACTH e abbassamento delle concentrazioni di cortisolo. È un meccanismo a feedback, se funziona bene, il cortisolo deve abbassarsi sotto certe soglie. Il test più importante è la soppressione basse dosi con somministrazioni di questo farmaco la sera 1mg e la misura le cortisolo al mattino. Poi test più articolati, 2mg in dosi per due giorni, un secondo test con elevati dosaggi di questo farmaco: quello a basse serve per dire chi ha malattia e chi no, il secondo serve per interpretare l'origine della

malattia. Quando il problema è ipofisario (ipersecrezione ACTH, morbo di Cushing) c'è una residua sensibilità al feedback. Con tanto desametazione c'è riduzione del cortisolo.

Infine un test costoso si basa su somministrazione di CRH: in chi ha patologia ipofisaria c'è situazione anomala di risposta a questo ormone.

Il dosaggio basale di ACTH spesso non permette di fare diagnosi, in particolare nel morbo di Cushing che è l'80% dei casi di sindrome. In una certa % di persone è alterato, in altre è normale. Persone che hanno ipersecrezione relativa di ACTH ma senza che il valore sia fuori da intervallo di riferimento. Se il dosaggio è accurato ci permette di riconoscere la forma surrenalica in cui ACTH è basso, viene soppresso da iperproduzione di cortisolo, alterato nelle forme ectopiche in cui c'è produzione alta di ACTH. I problemi si pongono perché la clinica non è sempre chiara, alcune condizioni simulano la sindrome di Cushing:

- stress grave,
- etilismo
- depressione (nelle forme non eclatanti). Nella depressione c'è disregolazione ipotalamica che causa aumentata produzione di cortisolo che può portare a errori diagnostici. Cortisolemia elevata con ritmo circadiano conservato però ridotta risposta a soppressione con desametazione (elemento confondente) e ridotta risposta al CRH (mentre nel morbo di Cushing succede il contrario). È costoso e si usa poco.

Incidentaloma surrenalico, lesione espansiva del surrene riscontrata per caso con indagini per altri motivi (TC, ECO, RMN). Ci si pone il dubbio: cos'è? Tumore? Benigno o maligno? Produce ormoni?

Questo costringe a fare diagnosi patologica

2-4% adulti, 10% anziani.

C'è una flowchart per fare diagnosi o escludere una forma maligna per determinare trattamento e prognosi.

Lezione di Endocrinologia del 14/5/2014 (1)

Sbobinatori: **Siviero Valentina**. *Revisore:* **Fraccaro Marta**.

Argomento: **Fisiopatologia della tiroide e Gozzo**.

Professore: .

Endocrinologia 14 maggio 2014

Sbobinatore: Siviero Valentina

Revisore Fraccaro Marta

Prof. Bonora

Fisiopatologia della tiroide e Gozzo

[Il professore descrive diverse immagini di ecografie/TAC ecc. Per comodità la sbobina farà riferimento alle slide già presenti sul sito medicinaverona.tk risalenti al 2013, comunque sovrapponibili a quelle proiettate oggi a lezione-Ndr.]

La patologia della tiroide è di gran lunga la più frequente delle patologie endocrine, dalle quali togliamo il diabete, l'obesità, le dislipidemie perché le consideriamo più propriamente malattie metaboliche, anche se con il diabete possiamo parlare di malattia endocrina.

Una volta che togliamo il diabete e le altre malattie metaboliche e ragioniamo su quelle endocrine (ipofisi, tiroide, paratiroidi, surreni e gonadi) la patologia tiroidea è quindi di gran lunga la più frequente. (Chi ha avuto la possibilità di frequentare gli ambulatori di Endocrinologia Generale avrà visto che la maggior parte delle volte le persone vengono per un problema a carico della tiroide).

Cenni di anatomia

La tiroide rappresentata in questo schema (*slide 2*) è al di sotto della cartilagine laringea, davanti alla trachea, ha una forma che evoca un po' una farfalla, tanto che in campagne di sensibilizzazione alla patologia tiroidea abbiamo utilizzato proprio il richiamo alla farfalla.

È piccola e quando la conformazione è mantenuta nell'ambito della normalità abbiamo le seguenti misure:

- peso: 15-20 g
- diametro longitudinale del lobo: 3-3,5 cm (i lobi grossomodo sono simmetrici)
- diametro posteriore: 1,5 cm
- diametro trasverso: 1,5 cm.

Nota: fate attenzione a queste dimensioni perché quando parleremo di noduli tiroidei e un paziente si presenterà in ambulatorio con un nodulo di 3-4-5-6 cm, si parlerà di un nodulo nettamente più grande della ghiandola tiroide.

Quando da medici parlerete con i pazienti, per eventualmente intervenire chirurgicamente sulla tiroide, dovrete spiegare che non è possibile fare chirurgia della tiroide su una porzione di ghiandola che contiene qualcosa di più grande della ghiandola stessa, a maggior ragione se sospettate che quella cosa sia un tumore. Per cui poi di fatto, il tipo di chirurgia che si fa prevede di togliere mezza tiroide o tutta la tiroide, non un pezzo.

La tiroide ha rapporti con:

- carotidi e giugulari, che stanno sul fianco e non danno grandi problemi
- esofago, trachea, laringe e nervi laringei ricorrenti che invece sono più rilevanti quando la ghiandola diventa più grande (in modo totale/diffuso o focale con noduli) perché queste cose vicine possono andare in sofferenza; anche quando si fa chirurgia sulla tiroide i nervi laringei ricorrenti (che son molto delicati e difficili da separare dal resto) sono esposti al rischio di un danno e se esiste un danno del nervo laringeo ricorrente si può avere mal motilità delle corde vocali.

Slide con rappresentazione della tiroide dal Netter:

è riccamente vascolarizzata e ha due lobi (a volte ha un lobo piramidale che va verso l'alto). I due lobi destro e sinistro sono uniti da una parte centrale che si chiama istmo. Riceve sangue dalle carotidi con le due arterie tiroidee superiore e inferiore, drena sangue con le vene tiroidee superiore e inferiore ed è in stretta vicinanza ai due nervi laringei ricorrenti, che ci girano attorno.

(Slide 5) Schematica rappresentazione dei follicoli tiroidei, circondati dalle cellule follicolari con le quali avviene lo scambio della proteina che viene accumulata all'interno del follicolo che è la Tireoglobulina, a cui sono legati gli ormoni tiroidei. Tra un follicolo e l'altro ci sono le cellule C o cellule parafollicolari, che producono calcitonina, e ovviamente i vasi sanguigni.

Sintesi degli ormoni tiroidei (slide 6)

- Trasporto dello ioduro all'interno delle cellule follicolari
- Ossidazione dello iodio
- Organificazione dello iodio, cioè lo iodio si lega alla tirosina che diventa prima monoiodotirosina, poi diiodotirosina, triiodotirosina (T3) e tetraiodotirosina (T4 o tiroxina), a seconda del numero di atomi di iodio che si legano
- I prodotti finiti poi o vengono accumulati come tireoglobulina o vengono rilasciati sotto forma di T3 o T4
- Una volta rilasciati si legano rapidamente alle proteine circolanti; solo una quota minore di questi è libera ed è questa parte quella biologicamente attiva perché è quella che entra nelle cellule periferiche per esercitare i vari effetti biologici degli ormoni tiroidei.

Gli ormoni si accumulano quindi come tireoglobulina. Dalle cellule follicolari questa va all'interno del follicolo, dall'interno del follicolo (*quando c'è bisogno - ndr*) torna nelle cellule follicolari e poi verso il torrente circolatorio. C'è una certa quantità di iodio perduta in questo momento per la desalogenazione delle iodotirosine.

(Il discorso sulla sintesi degli ormoni tiroidei non è molto chiaro, vedi slide/testo ndr.)

Produzione degli ormoni tiroidei: in una giornata grossomodo sono prodotti 80 microgrammi di T4 e 15 di T3, da ricordare poi che parte della T4 extratiroidea viene trasformata in T3, in tutto 20 di questi 80 microgrammi sono trasformati in T3.

Questi ormoni circolano legati a proteine: tiroxin binding globulin o TBG, tiroxin binding pre-albumin o TBPA, albumina.

La frazione libera invece è per la T4 il 5% e per la T3 il 30%.

Negli esami di laboratorio non si misurano più i totali nel sangue, ma solo le frazioni libere.

In periferia gli ormoni circolano e le frazioni libere arrivano a livello di tutte le cellule dell'organismo; entrano nelle cellule sia la T4 che la T3 (parte della T4 viene convertita in T3).

Qui ci sono una serie di azioni precoci extragenomiche e altre azioni genomiche, cioè che avvengono dopo che il recettore dell'ormone tiroideo legato all'ormone viene a contatto con zone responsive del DNA e questo dà luogo ai normali fenomeni di produzione/trascrizione delle proteine e ai conseguenti effetti biologici.

Quindi è necessario che gli ormoni si leghino a dei **recettori**, specifici e con varie isoforme. Fin da ora è importante ricordare che un effetto importante di regolazione del sistema avviene a livello ipofisario, perché gli ormoni tiroidei agiscono a livello delle cellule che producono TSH, così come agiscono anche più in alto, a livello delle cellule che producono TRH (che controlla il TSH).

Quindi viene regolata sia la produzione del TSH che del TRH perché in quelle cellule esistono i recettori degli ormoni tiroidei.

Questi recettori appartengono a una famiglia che include anche gli estrogeni e la vitamina D, ne esistono tre isoforme espressi in diversi tessuti:

- TR β 1: molti tessuti
- TR β 2: ipofisi anteriore e zone specifiche del cervello,
- TR α 1: muscolo scheletrico e cardiaco, cervello e tessuto adiposo bruno, ovvero i principali organi bersaglio degli ormoni tiroidei.

Oltre alle azioni genomiche che sono a livello del nucleo, come suddetto, le **azioni biologiche** in parte non sono genomiche: sono delle azioni molto precoci che evidentemente, proprio per il fatto di essere molto rapide e di svolgersi nell'arco di secondi o minuti, non possono essere attribuite al fatto che c'è stata una regolazione dell'espressione (attivatoria o inibitoria) di qualche gene, deve essere qualcosa che avviene più precocemente, con meccanismi di signaling che hanno a che vedere con la membrana plasmatica o con gli organelli intracellulari, ma non con il nucleo.

Asse ipotalamo-ipofisi-tiroide

L'ipofisi produce il TSH che regola la funzione dei tireociti, che producono ormoni tiroidei, che regolano la produzione di TSH. Il feedback è anche lungo: c'è anche l'azione di inibizione tramite la via lunga di azione degli ormoni tiroidei sull'ipotalamo, dove viene prodotto il TRH. È lo stesso meccanismo di regolazione operativo anche per gonadi e surrene.

Azione del TSH

Il TSH è proteico quindi agisce a livello di membrana, dove ha un suo recettore di membrana e ha un'azione che viene veicolata all'interno della cellula tramite un meccanismo cAMP dipendente.

L'azione del TSH è iperplastizzante e ipertrofizzante ovvero:

- stimola la sintesi e la secrezione degli ormoni tiroidei,
- ha un'azione trofica sui tireociti e sui follicoli.

Di fatto in presenza di un cronico eccesso di TSH la tiroide cresce di dimensioni, ma è importante ricordare che non tutte le porzioni di tiroide rispondono allo stesso modo, rispondono in modo diverso anche in funzione di quanta è l'espressione dei recettori del TSH.

Nel momento in cui c'è un'esposizione a una quantità aumentata di TSH ci possono essere zone in cui si crea una situazione di ipertrofia maggiore rispetto ad altre ed è di fatto il motivo per cui lì si forma un nodulo e non da altre parti, o perché alcuni noduli crescono di più e altri meno.

Azione degli ormoni tiroidei

Gli ormoni tiroidei sono molto importanti perché svolgono molte azioni biologiche:

- Sono molto importanti per il feto. Lo sviluppo del feto è assolutamente improprio in assenza/carenza di ormoni tiroidei, per questo si è insistito molto per correggere il deficit di iodio nelle zone in cui era carente: per garantire una forte riduzione della mortalità intrauterina/perinatale e la nascita di neonati che avevano poi un deficit intellettuale importante, ovvero nascevano cretini (termine tecnico: cretinismo).
- Aumentano il consumo di ossigeno e la termogenesi (*sintesi di mRNA per ATPasi Na/K dipendente*) per cui la persona che ha un eccesso di ormone tiroideo consuma più calore e uno dei disturbi che lamenta spesso è che soffre il caldo.
- Hanno un'azione sull'apparato cardiovascolare di aumento la gittata cardiaca tramite un aumento sia della frequenza che della forza di contrazione: questo perché stimolano l'espressione dei recettori beta adrenergici, oltre che della miosina. Ed ecco perché la persona che è esposta ad un eccesso di ormoni tiroidei ha il cuore che va più veloce, che pompa con maggiore forza. Al contrario una persona che ha un deficit di ormone tiroideo ha il cuore che va lentamente. Quindi uno è tachicardico e l'altro è bradicardico e una delle cose di cui si lamentano i tachicardici è che sentono continuamente un fastidio, sentono il cuore che batte, cioè la palpitazione o il cardiopalmo.
- Aumentano la lipolisi (c'è un certo stimolo sulla lipogenesi ma è prevalente lo stimolo sulla lipolisi), per cui queste persone tendono a dimagrire.
- Agiscono sull'osso con aumento del turnover osseo, ma il bilancio netto è una perdita di osso: ecco perché una delle condizioni di osteoporosi è data proprio dall'eccesso di ormone tiroideo. Nel correggere l'ipotiroidismo o le situazioni in cui si deve tenere il TSH basso (per es. follow-up di un cancro alla tiroide) non bisogna quindi esagerare con l'uso di ormone tiroideo perché poi alla fine si ha un depauperamento del contenuto minerale delle ossa. Quindi ad esempio non bisogna fare dimagrire la gente dando ormone tiroideo (come fa qualche vostro futuro collega in modo "illecito") perché con l'ormone tiroideo si dimagrisce di sicuro, ma il problema è che si perde grasso, muscolo, osso e si arriva a una condizione patologica, non a un dimagrimento sano.
- Hanno altre azioni su varie ghiandole endocrine.

Esplorazione funzionale della tiroide

Quando si parla generalmente della patologia tiroidea e di quelli che sono gli strumenti per inquadrare il problema o il sospetto di un problema, si deve pensare che non c'è una lunga lista di esami di laboratorio e esami strumentali. In termini stretti, cioè di quello che succede in ambulatorio dove si

segue la patologia tiroidea più frequentemente, sono 2 o 3 gli esami strumentali e di laboratorio che vengono fatti.

1) **Dosaggi ematochimici:**

- **TSH:** è l'esame chiave, a valle del quale solo a volte si chiedono altre cose, spesso è sufficiente da solo per capire se la tiroide funziona in eccesso o in difetto, quindi non sempre deve essere accompagnato dal dosaggio delle frazioni libere del T3 e T4. Molto raramente si va a misurare il **TSH dopo stimolo con TRH**, perché ormai la sensibilità dell'esame è tale che riuscite a capire solo dal TSH se il paziente ha una tiroide che funziona in eccesso o in difetto (dopo TRH si usa per inquadrare deficit dell'ipofisi).
- **Anticorpi anti-tiroide** o **anti-tireoperossidasi** (anti-TPO) che è l'enzima responsabile dell'organificazione dello iodio contro il quale si generano anticorpi nelle tiroiditi.
- A volte si associa la misurazione degli **anti-tireoglobulina** (anti-TG) che dovrebbero essere misurati molto meno frequente. Si trovano aumentati nelle tiroiditi, ma non vi aggiunge molto dopo che avete misurato gli anti-TPO.
- **Anticorpi anti-recettore del TSH** (o TSHR-Ab o TR-Ab) interessano solo in una condizione clinica: solo nel sospetto di un eccesso di funzione tiroidea provocato da questi anticorpi, che stimolano la produzione di ormone tiroideo nel contesto della malattia di Basedow-Graves, una malattia autoimmune ovvero una tireotossicosi da gozzo tossico diffuso.
- La **tireoglobulina** non serve a niente nell'inquadramento di una patologia tiroidea, tranne che nelle tiroiditi distruttive e soprattutto nel follow-up dei tumori della tiroide perché una volta che è stata tolta la tiroide, e il residuo è stato trattato con iodio radioattivo, la tireoglobulina dovrebbe essere zero. Quindi è un marcatore di persistenza o recidiva di malattia, ma non serve a niente per capire se uno è ipo- o ipertiroideo.
- **La ioduria** si misura a volte, ma in situazioni molto particolari, quando bisogna inquadrare situazioni molto rare.

2) **Imaging:**

- **Ecografia:** è di gran lunga l'esame strumentale più usato nella diagnostica della patologia tiroidea, perché è un esame morfologico ovvero ci dà informazioni sulla forma: ci dice se la tiroide è grande o piccola, se c'è un nodulo, se manca, se i noduli sono multipli e le caratteristiche del nodulo (dimensioni, caratteristiche di malignità). L'ecografia però non può fare diagnosi di malignità o benignità, può dare solo delle caratteristiche di sospetto.
- Più raramente si usa la **scintigrafia** della tiroide con una sostanza radioattiva/captante che emette radiazioni captate dal detector (per la tiroide è tecnezio 99 in genere). Questo è un esame che non ci interessa fare per capire la forma o le dimensioni della tiroide, ma la funzione; quindi la scintigrafia è un esame funzionale e ci dice se la tiroide funziona normalmente, di meno o di più, e se ci sono delle zone che funzionano più o meno o se il problema è diffuso.
- **RX collo e TAC** sono riservate a quelle situazioni in cui si vuole capire come sono i rapporti spaziali con le zone circostanti, in particolar modo se l'esofago, e la trachea soprattutto, sono compressi, spostati, posti in sofferenza da noduli tiroidei che comprimono le zone circostanti ecc. La **PET** raramente viene utilizzata, solo in situazioni di dubbi di neoplasie.
- Importante è l'**esame citologico dopo agoaspirato eco guidato**, raramente si fa a mano libera. A mano libera si esegue in casi di collo grosso con noduli palpabili grossi, ma non è mai una buona idea poiché potrebbe essere in realtà utile pungere una cosa che magari non è la più grossa, ma che invece ecograficamente è rilevante e si suggerisce di fare il controllo proprio di quella. Questo esame si fa per esplorare la possibilità che in quel nodulo la persona abbia un cancro. Non si fa per altri motivi: non si fa per fare diagnosi di ipo- o ipertiroidismi e

neanche di tiroidite, si fa solo quando il quesito è “è o non è un cancro?”. Talvolta l'oggetto della valutazione è un linfonodo nel caso di un follow-up di cancro della tiroide in cui compaia un linfonodo palpatoriamente o ecograficamente, e si sospetta che sia una metastasi di un tumore della tiroide.

GOZZO

Gozzo è una parola che identifica un aumento di dimensioni della tiroide. Con i soliti criteri arbitrari si dovrebbe definire come un aumento della tiroide di almeno due volte la norma, poi di fatto non è facile da stabilire se è 2 o 1,8 o 2,2. Di fatto se palpate una tiroide e la sentite un pochettino ingrossata quello può essere già chiamato gozzo.

Il gozzo si forma perché c'è un mix di fattori esogeni ed endogeni, che spesso interagiscono tra di loro. Un fattore unico determinante è la carenza di iodio, quindi un fattore esogeno, ma la tiroide può ingrossarsi anche perché ci sono dei fattori endogeni che fanno sì ad esempio che la produzione di ormoni tiroidei non sia ottimale e quindi il TSH cerchi di pompare la produzione di ormone tiroideo. Il TSH ha un effetto iperplastizzante, ipertrofizzante e la tiroide si ingrossa per quel motivo e in quel caso siamo nel versante delle forme familiari (slide 20).

Poi è chiaro che se siete in una zona di carenza endemica trovate il gozzo in tutta la famiglia, ma a quel punto non è familiare perché c'è un problema nell'organogenesi di quella famiglia che ricorre, perché è correlato a una mutazione genetica propria di quel gruppo familiare (*semplicemente la zona è carente di iodio ndr.*).

Il **gozzo endemico** scolasticamente viene descritto come una situazione che interessa particolarmente le zone montane, le Ande, le Alpi, però ci sono anche zone non montane in cui c'è una carenza importante di iodio. Questo fa sì che alla tiroide manchi l'atomo che gli serve per costruire l'ormone tiroideo e che il TSH, che vede il deficit di ormone tiroideo, stimoli la tiroide facendola crescere. Ci sono zone in cui tutti ce l'hanno, addirittura gli animali perché anche loro hanno la tiroide e possono andare incontro allo stesso problema.

Ci sono zone invece in cui non è lo iodio in causa, ma ci sono sostanze gozzigene che fanno sì che il fenomeno sia endemico.

Disordini da carenza iodica: Se manca lo iodio è più facile che ci possa essere morte intrauterina, mortalità perinatale, che ci possano essere anomalie congenite o un deficit intellettuale importante, il cretinismo. Tutto questo quando il **feto** è esposto a un deficit di ormoni tiroidei perché in quell'area c'è carenza di iodio.

Nel **neonato**, ammettendo che questo nasca senza aver sofferto nella vita intrauterina, se in seguito non avviene un adeguato apporto di iodio si sviluppa ipotiroidismo neonatale e si può ingrossare la tiroide.

Se il deficit si sviluppa più tardivamente o se la cosa si trascina in modo limitato verso l'**adolescenza** si trova la tiroide ingrossata, ipotiroidismo (che viene definito giovanile o adolescenziale), un ritardo mentale o un difetto neuropsichico minore evidenziabile solo con test neuro-psicologici particolari (queste persone in genere hanno anche una crescita rallentata, sono più piccoli).

Se la carenza di iodio compare nell'età **adulta** questo sarà un ipotiroidico, avrà un ingrossamento della tiroide, non avrà magari una acutezza intellettuale massima, ma non avrà i problemi della carenza di iodio in vita intrauterina.

Patogenesi del gozzo endemico: la carenza di iodio genera la riduzione della sintesi degli ormoni tiroidei, di conseguenza manca il feedback di diminuzione del TSH, e il TSH aumenta. C'è aumento relativo di T3, ma non si riesce a compensare più di tanto e c'è in ogni caso stimolazione a livello dei tireociti che diventano più grandi e di numero maggiore. L'ipertrofia e l'iperplasia spesso sono focali o non diffuse, e anche quando si parla di gozzo diffuso raramente è perfettamente simmetrico.

Ci possono essere fenomeni di crescita a cui fanno seguito fenomeni necrotici, per cui trovate delle zone necrotiche nel contesto del gozzo e queste lo rendono ancora di più irregolare da un punto di vista palpatorio o ecografico. Ci possono essere anche zone emorragiche, per cui è una ghiandola aumentata in modo irregolare.

(slide 24) Immagine in cui con una normale quantità di iodio la tiroide mantiene le sue dimensioni normali, quando arriva meno iodio c'è una ridotta produzione di ormoni tiroidei e la mancanza di feedback stimola l'ipofisi a produrre più TSH.

In alcune situazioni si raggiunge un certo equilibrio in cui si ha una rinormalizzazione della produzione di ormoni tiroidei (pannello di destra) con una quantità di iodio che comunque è ridotta ma per effetto dell'azione trofica del TSH questa tiroide si è ingrossata e riesce a sopperire alla carenza di iodio. Il prezzo da pagare però è l'ingrossamento della tiroide che costituisce un meccanismo di compenso e a quel punto il TSH torna a valori normali.

Quindi ci sono individui che hanno il gozzo e valori normali di TSH perché evidentemente in passato c'è stato un periodo in cui il TSH era aumentato e la tiroide è diventata più grossa, poi c'è stato un raggiungimento di un equilibrio e a quel punto non serviva più che il TSH fosse alto e quindi questo è tornato normale.

Bisogna sempre cercare di immaginare qualcosa di dinamico, e ragionare come se in precedenza le cose fossero diverse.

Quando si dice che le zone di carenza iodica sono le Alpi, le Ande, le zone montane si è poi smentiti se si guarda l'Italia, per cui l'escrezione urinaria di iodio in microgrammi per milligrammo di creatinina, che dà un'idea della carenza o meno di iodio nelle varie zone, ci indica che è vero che in Trentino è 10 la ioduria (era perché adesso si è corretto quasi tutto dando la supplementazione con il sale da cucina ad esempio), ma in altre zone non esattamente montane si trovano concentrazioni di iodio nelle urine abbastanza basse, con delle differenze importanti nel contesto della stessa regione.

Domanda: anche quando la carenza di iodio è continua, il TSH si riduce se la ghiandola si è ipertrofizzata?

Risposta: Se c'è stata una capacità di compenso, anche in una zona in cui c'è una certa carenza di iodio non stratosferica, se il sistema è riuscito a compensare con il fatto che il TSH ha reso la tiroide un po' più grande e i tireociti un po' più funzionanti, quelli riescono a produrre quantità normali di ormone tiroideo e a quel punto viene meno la necessità del TSH. Questo stimola quando legge concentrazioni circolanti di ormoni tiroidei più basse. Se le concentrazioni sono state riportate su perché la tiroide si è iperplastizzata non c'è più bisogno che il TSH rimanga su.

Domanda: non si setta il sistema a un livello di TSH più alto per mantenere le misure della ghiandola maggiori?

Risposta: Voi immaginate uno spettro di tutto, se ragionate in termini dinamici quello che vedete oggi può non essere identico a quello che vedevate un anno o due anni prima o a quello che sarà tra qualche anno quando la capacità di compenso di quella ghiandola sarà progressivamente perduta e a quel punto vedrete risalire il TSH.

Domanda: non si può verificare al contrario un ipertiroidismo in seguito a ipertrofia?

Risposta: può essere che in un certo momento una porzione della tiroide sottoposta a uno stimolo continuo da parte del TSH dia luogo a cloni cellulari totalmente svincolati dal TSH, per cui diventano sede di adenoma, un tumore che si fa i fatti propri a prescindere dal TSH che genera poi eccesso di ormone tiroideo: è un'evoluzione successiva.

Domanda: se in una madre eutiroidica il feto non sviluppa la tiroide per qualche anomalia, l'ipotiroidismo sarà neonatale o fetale?

Risposta: se il deficit è di organogenesi in utero il feto usa gli ormoni della madre per cui non ha sofferenza intrauterina, il problema si sviluppa dopo; è quello che succede se un neonato viene piazzato in un posto dove c'è carenza di iodio.

Gozzo sporadico

Cause: stimolo prolungato all'iperplasia, deficit di iodio, sostanze gozzigene.

Queste sostanze le trovate nell'alimentazione di alcune aree, soprattutto dell'Africa e una che viene citata sempre è la cassava, o altri vegetali che hanno le proprietà di interferire con la normale sintesi di ormoni tiroidei.

Oppure un individuo può presentare un deficit enzimatico proprio, congenito, per cui non riesce a fare tutta la sequenza che porta alla sintesi della T3 o T4.

Ci possono essere anche sostanze che esercitano l'azione di growth factor diverse dal TSH (teoria non completamente dimostrata).

Altre cause di gozzo (ingrossamento della tiroide in toto o solo di una o alcune sue parti) sono le tiroiditi e i tumori (si può parlare di gozzo perché la tiroide è ingrossata).

Classificazione di gozzo (o struma) secondo l'OMS

Classificazione epidemiologico-patogenetica

- Endemico (per potersi dire tale deve interessare almeno il 10% della popolazione)
- Familiare
- Sporadico

Classificazione clinico-funzionale: scintigrafia, c'è un gozzo (ma può essere presente agli esami ematochimici)

- Eutiroidismo (gozzo semplice)
- Ipotiroidismo
- Condizione di ipertiroidismo o gozzo tossico (può essere legato ad autonomia funzionale, il TSH è soppresso dagli ormoni tiroidei aumentati)
- Pre-tossico (autonomia funzionale, TSH basso, dosabile).

N.B.: è il TSH che prima di qualsiasi altro parametro vi dà informazioni su eccesso o difetto di funzione tiroidea: in molte situazioni gli ormoni tiroidei possono essere normali e l'ipotiroidismo può essere svelato dal TSH alto o la tireotossicosi può essere svelata dal TSH basso.

Solo una situazione vi può fregare ed è quando il problema è a livello di ipofisi: qui trovate il TSH idealmente basso con frazioni libere basse (e allora dovete far funzionare un numero di neuroni superiore allo standard e ragionarci un attimo per non creare errori diagnostici micidiali).

Classificazione clinico-morfologica: si fa con l'ecografia

- Multinodulare
- Uninodulare

Nel gozzo sporadico a volte ci sono più noduli o c'è un aumento dimensionale diffuso.

E' una cosa frequente perché più del 5% delle persone ha un ingrossamento della tiroide e non nelle zone di endemia gozzigena, dove hanno tutti un aumento della tiroide, ma anche qui a Verona. (Se palpasi il collo a voi tutti, e siete circa una cinquantina, due o tre di voi hanno un gozzo, o noduli).

E' più frequente nel sesso femminile e quasi sempre con una certa storia familiare di casi simili.

Aspetti anatomico-patologici

All'inizio c'è una iperplasia diffusa, poi si formano i noduli, poi ci sono fenomeni di degenerazione cistica, emorragica, calcificazioni e zone fibrotiche ben evidenziate dall'ecografia. Nel tempo l'evoluzione può essere o verso un deficit di funzione o verso un eccesso di funzione. Una delle aree interessate può prendere poi la strada dell'autonomia funzionale e diventa un gozzo tossico.

Complicanze del gozzo

All'inizio il nodulo è non tossico, poi i noduli lo rendono tossico o può andare verso la strada dell'ipotiroidismo. A volte si può fare anche un cancro all'interno della tiroide con noduli, a volte rimane un gozzo nodulare tossico. Le zone di autonomia sono messe in evidenza se si fa una scintigrafia, ma non la dovete fare se il TSH è basso (*vedi flow chart successiva ndr.* Quando andate

verso una situazione di tossicità, lì avete davvero il TSH non dosabile o molto basso e le frazioni libere che aumentano: quello è un ipertiroidismo o una tireotossicosi.

N.B.: esiste una differenza tra ipertiroidismo o tireotossicosi e questa il prof la chiede all'esame (*sarà spiegato nella prossima lezione ndr.*).

Evoluzione morfo-funzionale del gozzo non tossico sporadico

C'è eterogeneità funzionale dei tireociti con sviluppo di cloni in alcune zone relativamente autonome: là si forma un adenoma, un nodulo benigno, con tutte le caratteristiche della neoplasia benigna, che cresce e produce a prescindere dal TSH.

Può diventare da una forma solo autonoma (senza soppressione del TSH e ormoni normali) a una forma tossica (TSH soppresso e ormoni aumentati).

Immagine del Netter (slide 33)

L'incremento volumetrico della tiroide può essere diffuso (in alto), poi ci possono essere delle irregolarità (immagine in mezzo) e comincia a essere a pieno titolo un gozzo multinodulare che rappresenta in genere un'evoluzione del precedente.

Se passa del tempo, soprattutto se la patologia non è trattata (la persona può diventare ipertiroidea o rimanere eutiroidea per tutta la vita), si possono avere fenomeni degenerativi, zone cistiche frutto di una necrosi, zone ricche di tessuto fibroso, per cui il tessuto diventa sempre più duro, sempre più grosso, sempre più irregolare (immagine in basso). Lì dentro a volte si sviluppa una neoplasia e se ci sono tanti noduli si fa fatica ad andare a individuarla. Se si deve fare l'ago aspirato ci sono dei criteri che suggeriscono dove eseguirlo.

Esame obiettivo del collo

Il collo rientra nelle cose da valutare con l'esame obiettivo. Se si fa un esame obiettivo del collo con la palpazione della tiroide a moltissime persone, che vanno dal medico per altri motivi, si troveranno uno o più noduli della tiroide.

Di solito si palpa da dietro con due o tre dita e si chiede alla persona di deglutire. Si può dare una mano offrendo un po' di acqua poiché bisogna far deglutire il paziente più di una volta.

La fase successiva è la palpazione dei linfonodi laterocervicali, *per l'eventuale ricerca di metastasi di tumori tiroidei e nei follow-up dei cancri alla tiroide ndr.*

Si può fare la palpazione anche di fronte al paziente: offre una visualizzazione migliore e dei dettagli aggiuntivi.

Ci sono persone che hanno noduli e colli veramente grandi e non se ne rendono conto, non lamentano **sintomi** come:

- alterazione della deglutizione

- sensazione di schiacciamento al collo da sdraiati
- tosse secca
- abbassamenti di voce.

Questi sintomi vanno ad esplorare problemi meccanici legati al fatto che questa tiroide va a interferire con la normale funzione di deglutizione o la pervietà delle vie aeree. In queste situazioni si fa l'RX del collo con una piccola quantità di bario per vedere anche l'esofago.

Ai raggi X si può vedere la trachea deviata (slide 40), può essere molto spostata, nell'immagine con il bario si vede sia la trachea molto convessa che l'esofago completamente spostato lateralmente (slide 41). Se volete vedere meglio fate una TAC, non serve il mezzo di contrasto.

Quando cresce il gozzo non cresce solo in avanti, anche indietro, normalmente non c'è tessuto tiroideo tra la trachea e le vertebre (slide 42).

La trachea può essere anche molto compressa (slide 43), la forma non è più ovale. La trachea normalmente, a seconda del taglio, delle sezioni craniali o quelle più caudali, da tondeggianti diventa più ovale, cioè cambia le caratteristiche, ma non ha di certo quella forma lì.

(slide 44) Il gozzo può essere affondato in mediastino: questa è una risonanza, taglio coronale, quella cosa che sta sopra al cuore è una tiroide affondata nella parte superiore del mediastino.

(slide 45) Se fate valutazioni funzionali andate sulla scintigrafia, a sinistra c'è una tiroide normale a forma di farfalla, sulla destra c'è un gozzo diffuso. Una volta veniva fornita la percentuale di tracciante captato dalla tiroide: i valori normali erano intorno al 4-5%, nell'iper captazione arrivava al 15-25%. L'immagine a destra è probabilmente una malattia di Basedow-Graves visto che l'iper captazione è diffusa.

(slide 46) Se andate a fare un intervento chirurgico poi si può fare l'esame macroscopico e microscopico. La tiroide viene tolta quando:

- c'è il sospetto di tumore
- c'è un nodulo caldo che non risponde alla terapia
- è molto grande e quindi la persona ha dei disturbi meccanici

In questo caso si nota l'asimmetria di crescita a destra più che a sinistra, a sinistra è presente una zona necrotica. E' una tiroide multinodulare che sicuramente alla palpazione era molto ben apprezzata e molto irregolare.

NODULO TIROIDEO

Il nodulo significa sospetto di neoplasie. Possono essere anche delle cisti, degli ingrossamenti locali perché è presente iperplasia senza che si sia una strutturazione vera e propria di un adenoma (=tumore benigno) o senza che ci sia un carcinoma (=tumore maligno).

Per capire meglio la differenza si vede l'ecografia.

I noduli tiroidei sono molto frequenti: 5% circa della popolazione a seconda delle casistiche, prendendo la popolazione da 0 a 100 anni. Se prendete le persone che vengono abitualmente in

ambulatorio che sono di età matura (40-60 anni) allora le percentuali sono più alte, e aumentano con l'ecografia rispetto alla sola palpazione (dal 5 al 50%) e man mano che passano gli anni aumentano. Nelle donne più frequenti. In ogni caso di tutti quelli che potete immaginare essere noduli solo il 5% sono cancro, nel 95% dei casi sono benigni, sia che si parli di iperplasia o adenoma.

Strumenti diagnostici

L'inquadramento della patologia tiroidea in generale e dei noduli si avvale degli stessi strumenti: TSH, anti-TPO, ecografia, scintigrafia se trovate il TSH basso, ago aspirato se volete tipizzare la lesione. Gli altri esami (*RX, TAC, tracheoscopia- ndr*) hanno a che vedere con tiroide di grosse dimensioni.

Flow-chart nodulo tiroideo (slide 52)

1. Trovate il nodulo
2. Fate sempre l'ecografia e il dosaggio del TSH, in base al dosaggio del TSH
 - se è ipertiroideo si farà la scintigrafia
 - se è ipotiroideo si faranno gli anti-TPO per vedere se è presente la causa più frequente di ipotiroidismo, cioè la tiroidite autoimmune. Se c'è bisogno si fa l'agoaspirato.
 - se è eutiroideo non si fa la scintigrafia, ma si fa l'agoaspirato per la valutazione.

Il nodulo autonomo raramente è un nodulo maligno, in linea di massima il nodulo caldo non si punge. Solo in una piccola percentuale ci sono cancro in un nodulo caldo e si punge solo se c'è un forte sospetto di neoplasia maligna (*per altre caratteristiche ecografiche, ecc, ndr*).

Diagnosi differenziale masse del collo

La massa che voi palpate nella maggior parte dei casi è tiroide, potrebbero però esserci dei linfonodi, una cisti, un tumore dei glomi carotidei più laterale, una paratiroide, un aneurisma arterioso che di solito è pulsante, (*cisti del dotto tireoglossa, cisti degli archi brachiali- ndr.*), ma la maggior parte delle volte quello che palpate è una tiroide o un nodulo della tiroide ingrossato.

Dopo l'individuazione farete l'ecografia che vi dirà se c'è il nodulo, se è più di uno, quali sono le dimensioni, quali sono le caratteristiche. In base alle caratteristiche si sceglie se fare un agoaspirato e dove. Quando sono di piccole dimensioni non si fanno altri approfondimenti e quando sono cistici in linea di massima non sono tumori. Se la persona non ha problemi meccanici si seguono ecograficamente nel tempo.

Quello che vi interessa capire è il nodulo potenzialmente maligno, ovvero se:

- ha dei margini irregolari
- è scarsamente definito rispetto al resto che c'è intorno
- è ipoecogeno, cioè appare scuro
- ha delle calcificazioni all'interno, microcalcificazioni
- ha una vascolarizzazione anche intranodulare.

Questi sono elementi di sospetto maggiore che spingono a pensare a una lesione maligna, li vedrete con una priorità rispetto ad altri noduli che invece sono cistici, dai margini netti, iperecogeni, che hanno un cerchio anecogeno intorno al nodulo o un guscio calcifico periferico.

NB: QUESTE CARATTERISTICHE NON VI DICONO MAI PER CERTEZZA SE LA LESIONE E' BENIGNA O MALIGNA.

Quelli che hanno caratteristiche potenzialmente maligne sono i primi che andrete a pungere, gli altri li lasciate indietro, li valutate un'altra volta se avete dubbi, ma nessuna caratteristica ecografica è sufficientemente specifica per guidare la scelta terapeutica. Non fidatevi mai dell'ecografista che scrive che un nodulo è benigno.

Domanda: la ciste all'ecografia come è fatta? Rispetto al tumore maligno, si possono distinguere?

Risposta: la cisti è veramente e totalmente nera, vuota, anecogena, c'è liquido dentro mentre il tumore è più grigio scuro, non è uniformemente nero.

(L'ecografia si esegue con un ecografo.)

Seguono immagini di diversi noduli (Ndr)

(slide 57) In questa immagine si può vedere una tiroide in cui probabilmente c'è una tiroidite, è un po' irregolare il parenchima. Quello cerchiato è un nodulo abbastanza superficiale, superiormente si trova la cute. Questo è un nodulo che ha un po' di orletto intorno, però è anecogeno che è elemento sfavorevole, non è particolarmente disomogeneo, quindi non evoca sospetti, ma potrebbe tranquillamente essere maligno.

(slide 58) Questo nodulo è disomogeneo, alcune zone sono iperecogene altre meno, c'è qualche piccola lacuna cistica all'interno, dove è più scuro. Ha margini sfumati, potrebbe essere maligno o un semplice nodulo iperplastico.

(slide 59) Ci sono tre piccoli nodolini, di 3-4 millimetri, sono ipoecogeni, non hanno orletto, non hanno margini irregolari. Sono stati punti e sono risultati benigni.

(slide 60) Questi noduli vi sembrano diversi dai precedenti? Hanno caratteristiche simili, ma sono risultati maligni alla citologia.

(slide 61) Questo nodulo ha una componente liquida importante al centro, è un nodulo misto in una tiroide molto irregolare, con una serie di cribrature scure: è una tiroidite cronica con un nodulo.

Di solito si consiglia di pungere i noduli superiori al centimetro non quelli più piccoli a meno che non abbiano caratteristiche particolari, come la giovane età del paziente che rappresenta un rischio di neoplasia maligna. Questo che vedete effettivamente è maligno (slide 63).

(slide 65) Nodulo a destra iso- o addirittura iperecogeno con vascolarizzazione periferica (*puntini colorati ndr.*) e alcune lacune cistiche all'interno. Il nodulo a sinistra è decisamente ipoecogeno, senza orletto, margini irregolari con microcalcificazioni all'interno anche se la vascolarizzazione è periferica.

(slide 66, figura di destra) Questo nodulo è isoecogeno, che va bene, ma la vascolarizzazione all'interno non va bene.

Fattori di rischio per carcinoma tiroideo:

- nodulo singolo
- nodulo duro
- nodulo grosso
- nodulo che cresce rapidamente (seguito ogni 6-12 mesi si vede che cresce)
- nodulo che si muove poco rispetto alle strutture adiacenti
- quando si ha di fronte un giovane o un anziano
- quando il paziente è maschio
- quando ci sono paralisi delle corde vocali
- linfonodi duri in sede latero-cervicale
- storia familiare di cancro alla tiroide.

Agoaspirato

In linea di massima in mani esperte è molto sensibile e molto specifico: i falsi negativi sono non più del 5%, i falsi positivi sono l'1%. È minimamente invasivo, non si teme che si disseminino cellule neoplastiche nel punto di entrata.

Se non si preleva abbastanza materiale, l'esame è come non averlo fatto e va ripetuto. Non si dice che è negativo e va ripetuto anche se le dimensioni del nodulo aumentano nel tempo o se alcuni parametri sono rimasti “sospesi a mezz'aria”.

(vedi slide 70, immagini citologiche ndr.)

L'esame citologico è diverso dall'esame istologico, quest'ultimo si effettua quando la persona è stata operata e la tiroide è stata asportata.

Quello che dovrebbe darvi il patologo è una descrizione e un codice basato sulla classificazione TIR con cui prende una decisione definitiva sulle caratteristiche di quel nodulo che poi vi trasmette:

- TIR1 non diagnostico, l'esame va ripetuto
- TIR2 benigno
- TIR3 indeterminato, cioè può essere benigno o maligno
- TIR4 probabilmente maligno
- TIR5 sicuramente maligno.

Scintigrafia

Qualche volta fate la scintigrafia, soprattutto quando avete queste perplessità, dubbi, incertezze. Anche questa non vi dà una sicurezza assoluta: siete più contenti se quel nodulo è caldo, perché raramente è maligno, non andate da nessuna parte se è freddo.

La scintigrafia può servire a volte se avete un TIR3 che è una lesione indeterminata, che può essere un'iperplasia, un adenoma, un carcinoma, se è isocaptante sto nel benigno, se è freddo lo mando più tranquillo dal chirurgo.

Per la tiroide si utilizza come captante Tecnezio-99, a volte Iodio-131, Iodio-123. La logica è che il carcinoma tiroideo ben differenziato non concentra lo iodio efficacemente come la tiroide normale, quindi è ipofunzionante. È chiaro che deve essere un po' grande, se è minore di 1 centimetro non riuscite a vedere la differenza di captazione. Ricordate che molti di quelli benigni sono freddi, anche la scintigrafia quindi non mi dice che quello è un cancro o un non cancro.

Flow-chart del nodulo tiroideo solitario (slide 74)

Questa è stata suggerita un po' di tempo fa, se il TSH è basso si consiglia la scintigrafia, se nella scintigrafia appare un nodo freddo si fa l'agoaspirato.

O l'agoaspirato si fa con un nodulo che ha normo- funzione o ipofunzione tiroidea dopo aver fatto un'ecografia. Nel 15% dei casi si giunge comunque alla chirurgia. (*vedi slide ndr.*)

Per le neoplasie della tiroide il professore rimanda alla lezione di anatomia patologica, vedi lezione prof. Zamboni, 3 marzo 2014. ndr.

La mortalità per tumore tiroideo è bassa, l'approccio clinico è meno impegnativo e per eradicare la malattia (rispetto ad altre sedi in cui l'approccio chirurgico più difficilmente porta a escissione completa), nel caso del tumore della tiroide i risultati sono migliori e inoltre con il radioiodio si può distruggere quello che è rimasto. Il monitoraggio è molto semplice perché avete un marcatore che ve la dice tutta e bene sulla persistenza di tessuto tiroideo ed è la tireoglobulina.

Domanda: ci sono dei casi in cui ci si può permettere di non pungere un nodulo?

Risposta: tutto quello superiore a un centimetro va punto, ma quello che è inferiore a un centimetro va punto se ci sono caratteri sospetti, come giovane età, nodulo singolo, ipoecogeno, margini sfumati, microcalcificazioni.

Al contrario una persona più avanti con gli anni con un nodulo isoecogeno di 2 centimetri con orletto anaecogeno lo riguardo dopo 6 mesi e si guarda se ha tendenza a crescere. Si fa un follow-up semestrale o annuale.

Lezione di Endocrinologia del 15/5/2014 (1)

Sbobinatatore: Toniolo Sebastiano. Revisore: Framba Viviana.

Argomento: tiroide 2.

Professore: .

Alterazioni della funzione tiroidea

Endocrinologia; 15 maggio 2014

Prof. Enzo Bonora

Sbobinatore: Sebastiano Toniolo

Revisore: Viviana Framba

[La numerazione delle slide riportata fa riferimento alle slide degli anni scorsi, tuttavia mi sembra che siano le stesse che sono state presentate a lezione quest'anno, ndr]

Continuiamo la patologia tiroidea parlando di alterazioni della funzione, tutte le situazioni in cui c'è un eccesso o un difetto di funzione. Soprattutto per l'eccesso di funzione è importante capire qual è il problema per fare una pianificazione dell'intervento terapeutico più appropriato. Invece, nel caso di deficit di funzione alla fine la terapia è quella e diventa un po' accademico capire quale sia il problema sottostante. Peraltro abbiamo ben poche opzioni terapeutiche, nel senso che si usa un unico principio attivo e fino a poco tempo fa c'era un'unica pastiglia; tant'è che era diventato un brand come l'aspirina il nome della pastiglia per la funzione tiroidea deficitaria.

Epidemiologia

Questa slide (1) dice qual è la prevalenza delle alterazioni della funzione tiroidea nella popolazione e ancora una volta si sottolinea l'aspetto che le femmine sono colpite più frequentemente dei maschi con numeri di un ordine di grandezza superiori in termini di prevalenza ed incidenza.

L'ipertiroidismo colpisce il 2-3% della popolazione femminile contro lo 0,2-0,3% della popolazione maschile. L'ipotiroidismo è 2-3 volte più frequente dell'ipertiroidismo, probabilmente anche 3-4 volte più frequente. L'ipotiroidismo colpisce il 5-10% delle donne, comprendendo anche le forme subcliniche, le forme trovate per caso, incidentali, facendo esami o con disturbi molto sfumati, contro lo 0,5-1% negli uomini.

Se frequentate un ambulatorio di patologia tiroidea, quasi sempre viene a farsi visitare una donna, molto più raramente è un maschio.

TIREOTOSSICOSI

Ieri vi ho detto che era importante distinguere l'ipertiroidismo dalla tireotossicosi e che le due parole non sono sinonimi. L'**ipertiroidismo** è una situazione in cui la tiroide funziona più del normale di conseguenza rilascia ormoni tiroidei in quantità superiore del normale. La **tireotossicosi** è una situazione in cui gli ormoni tiroidei circolanti sono aumentati, quindi c'è un'eccessiva esposizione dei tessuti agli ormoni tiroidei, che non è detto che arrivino dalla tiroide.

Tireotossicosi senza ipertiroidismo

Un esempio banale e di immediata comprensione: se date ad una persona con una normale funzione tiroidea degli ormoni tiroidei in eccesso, create una situazione di tireotossicosi. Anzi quella tiroide tende, come sempre quando c'è un eccesso di ormoni, a ridurre la sua funzione, perché tenta di compensare. Tuttavia questa è una tireotossicosi, non è un ipertiroidismo. Allo stesso modo, se c'è un processo distruttivo della tiroide, come in alcune patologie iatrogene o come in alcune tiroiditi,

c'è il rilascio degli ormoni tiroidei, ma non è la tiroide che produce e che sintetizza in eccesso ormoni tiroidei: quella è una tireotossicosi, non è un ipertiroidismo. Anche se gli ormoni derivano dalla tiroide non è in termini stretti un ipertiroidismo, ma la situazione in cui c'è un contributo esogeno è chiaramente una tireotossicosi e non un ipertiroidismo. C'è anche qualcuno che dà la pastiglia con ormoni tiroidei per fare dimagrire le persone, ma lo stesso problema ce lo potete avere in un paziente in trattamento cronico con ormoni tiroidei. Questo era ipotiroideo, perché gli era stata tolta la tiroide e gli è stato giustamente dato ormone tiroideo, ma il fabbisogno di ormone in quel momento non è quello che viene prescritto, ma di meno e di fatto sbagliando la dose o non aggiustando la dose create in una situazione di tireotossicosi.

Siccome vogliamo parlare delle situazioni in cui c'è un eccesso di ormoni tiroidei quindi di tireotossicosi chiamo sul tavolo tre condizioni. La prima in cui c'è un ipertiroidismo, quindi la tiroide funziona di più, perché c'è un problema dentro la tiroide ed è **l'ipertiroidismo primario**. Ad esempio ci può essere un nodulo che funziona più del normale e quello dà un ipertiroidismo primario. Oppure ci possono essere degli anticorpi che stimolano la tiroide a funzionare di più, come nel morbo di Graves o Basedow, quello è un ipertiroidismo primario.

Oppure, molto raramente, la tiroide funziona in eccesso perché qualcosa la stimola, ma non immaginiamo gli anticorpi antirecettore TSH, perché rientra nella categoria dell'ipertiroidismo primario: c'è un eccesso TSH perché l'ipofisi ne produce più del normale, perché c'è un adenoma dell'ipofisi che produce TSH (che è una rarità). Quello sarebbe un **ipertiroidismo secondario**. Allo stesso modo ci potrebbe essere qualcos'altro che stimola la tiroide, ma non viene dall'ipofisi e di questo ve ne parlo dopo, sarebbe lo stesso un ipertiroidismo secondario molto raro.

E poi ci sono le situazioni, che vi ho già citato, di **tireotossicosi senza ipertiroidismo**, ad esempio una persona che prende ormone tiroideo in eccesso o la tiroidite distruttiva.

Le cause di ipertiroidismo primario.

- Al primo posto la malattia di Basedow o Graves (o Flajani), dalle nostre parti si dice Basedow, se andate oltreoceano o in Inghilterra si dice Graves;
- Oppure il gozzo multinodulare tossico;
- o l'adenoma tossico, un unico nodulo tossico in questo caso si chiama adenoma di Plummer. Queste sono le cause principali cioè il 99% dei casi.
- Dopodiché è possibile che ci sia da qualche parte in un numero limitato di persone una metastasi di un carcinoma della tiroide funziona in eccesso e quindi dà un ipertiroidismo primario.
- Oppure se c'è del tessuto tiroideo là dove non dovrebbe esserci, come nel tessuto ovarico, il cosiddetto struma ovarico, che funziona in eccesso.
- Oppure delle condizioni in cui si attiva il recettore della TSH per una mutazione
- o si attiva una delle subunità G per cui ad un certo momento quel tireocita funziona più del normale.

Queste ultime sono rarissime. Quello che dovete porre in diagnosi differenziale è il Basedow, il gozzo multinodulare (in una paziente che sapete avere il gozzo multinodulare e in cui è sviluppato un nodulo che è diventato autonomo) o il nodulo singolo autonomo o adenoma di Plummer.

Morbo di Basedow

Parliamo della Basedow che è frequente perché se vedete l'incidenza c'è 1 caso/1000 persone per anno per le donne; invece ce n'è 1/10.000 per l'uomo. Significa che a Verona che ha 300.000 abitanti, ci sono 300 nuovi Basedow per anno, e a quelli si sommano quelli che hanno già avuto la diagnosi in precedenza perché è vero che la malattia tende ad andare in remissione anche spontaneamente o anche con la terapia, però ce ne sono anche che recidivano. Per cui alcune migliaia di persone nell'area di Verona hanno la malattia di Basedow, prevalentemente femmine. La slide 7 illustra il feedback.

Per fare la diagnosi di questa situazione andrete ad usare il TSH e le frazioni libere degli ormoni tiroidei che sono quelli che vi diranno come stanno andando le cose.

Questa (slide 8) ve la mostro perché vi ricorda le tre condizioni di gran lunga più frequente che sono dietro all'ipertiroidismo primario. La tiroide che funziona di più perché c'è qualcosa che la stimola che sono gli anticorpi contro il recettore del TSH (Basedow); il nodo singolo o adenoma tossico o adenoma di Plummer; o il gozzo multinodulare che può avere uno o più noduli caldi o tossici.

Le forme di **ipertiroidismo secondario** trovano origine altrove.

1. Può essere un adenoma ipofisario che è un'altra situazione in cui c'è il TSH aumentato in maniera impropria: è un tumore che lo produce in eccesso.
2. Qui c'è un problema di resistenza ipofisaria all'azione degli ormoni tiroidei, per cui il feedback tra ormone tiroideo e tiroide (che porterebbe ad una riduzione del TSH) non funziona bene. Quindi il TSH non legge questo, viene secreto anche se ci sono livelli di ormoni tiroidei che dovrebbero sopprimere il TSH, ridurre, mantenere normale il TSH. Il TSH aumenta in maniera impropria e stimola la tiroide a produrre ormoni tiroidei in eccesso. Questi ormoni tiroidei in eccesso non sono in grado di inibire il TSH per cui il processo si perpetua.
3. L'altra cosa che, oltre al TSH, può stimolare i tireociti a funzionare in eccesso, è la gonadotropina corionica HCG. E allora ci sono i tumori che producono questa gonadotropina corionica sono in genere a livello dell'ovaio che possono generare una tireotossicosi in un contesto di ipertiroidismo secondario. Questi li andate a cercare quando non riuscite a vedere niente a livello della tiroide, ma ha una tireotossicosi, però di solito questi tumori danno segni di se locali.
4. Poi c'è la tireotossicosi gestazionale, perché la gestante ha un aumento della gonadotropina corionica, tant'è che parametro che usate per fare diagnosi di gravidanza. Ci possono essere condizioni in cui questa è particolarmente alta. Questa gonadotropina corionica stimola la tiroide a funzionare in eccesso, più di quanto non avvenga fisiologicamente. Nelle prime fasi della gravidanza, quando aumenta la gonadotropina corionica, potete trovare un TSH che tende un po' ad abbassarsi, le frazioni libere che tendono un po' ad aumentare, tant'è che a volte vi arriva la donna gravida mandato del ginecologo che, riscontrando un ipertiroidismo, sospetta una patologia a carico della tiroide, ma la situazione potrebbe migliorare nel giro di qualche settimana e che sia dovuto ad un aumento del HCG. Per prime si normalizzeranno le frazioni libere e poi il TSH tenderà a tornare nella norma. Quella è una tireotossicosi gestazionale che in genere non è sintomatica ed è transitoria.

Questa (slide 10) rappresenta l'inappropriata secrezione di TSH. Il TSH stimola, ma non c'è un feedback adeguato e quindi questo continua a funzionare, continua a stimolare.

Poi ci sono le **forme senza ipertiroidismo**, cioè la tiroide non ha i tireociti che producono di più e vi ho già detto di alcune forme di distruzione della tiroide iatrogena, ad esempio l'*amiodarone*, ma potrebbe esserci lo stesso effetto con la *radio terapia* del collo, ad esempio per un linfoma o un tumore della laringe o quando bisogna fare una irradiazione all'body. In queste situazioni c'è una distruzione della tiroide, rilascio di ormoni tiroidei, tireotossicosi, il TSH si abbassa e le frazioni libere sono aumentate. A questa generalmente segue la normalizzazione e poi l'evoluzione verso l'ipotiroidismo, perché viene rilasciato tutto e non viene recuperata la funzione. Può esserci una lenta rigenerazione dei tireociti e ripresa lenta della funzione, passando attraverso una fase più o meno lunga di ipotiroidismo. È quello che accade anche nelle *tiroiditi acute batteriche e subacute virali*, quest'ultime sia nella variante dolorosa sia in quella silente. C'è l'aggressione microbica, la distruzione dei tireociti, il rilascio di ormoni, la tireotossicosi e l'esaurimento del processo, a cui segue una fase di ipotiroidismo e di recupero lento e la fase di restitutio ad integrum con eutiroidismo e scomparsa totale del problema.

Poi ci sono la *hashitossicosi* e la *tiroidite post-partum*, che sono situazioni autoimmuni in cui si producono anticorpi che stimolano la tiroide a funzionare in eccesso. Queste facciamo più fatica ad inquadrarle come forme di ipertiroidismo, nel senso che i tireociti funzionano un po' di più, ma l'origine è esterna: sono fenomeni necrotici nel contesto di una forma autoimmune.

E poi c'è la forma *fattizia*, in cui il paziente assume di nascosto ormoni tiroidei (allo stesso modo in cui c'è la forma di ipoglicemia fattizia). I soggetti più frequentemente interessati sono il personale sanitario o i parenti di questi, che si inducono la tireotossicosi.

Potremmo anche inserire l'uso inconsapevole di *prodotti di erboristeria o cosmetici* che a volte sono in grado di indurre un aumento della funzione della tiroide che ricade nell'ipertiroidismo primario, altre volte contengono ormoni tiroidei e se il soggetto aumenta la quota di ormoni tiroidei circolanti, si riduce il TSH, a volte senza disturbi. Questo rientra nelle tireotossicosi senza ipertiroidismo.

Per quanto riguarda la capacità di recupero della tiroide dopo un fenomeno distruttivo, la radio terapia che non consente di riprendere la funzione tiroidea. La tiroidite acuta, subacuta consente un recupero dopo settimane o mesi. La tiroidite di Hashimoto ha una fase transitoria di tireotossicosi che progredisce poi verso una fase di riduzione della funzione, perché c'è infiammazione progressiva e c'è fibrosi più o meno estesa della tiroide. Nella post-partum può esserci un certo recupero.

Per descrivere i disturbi che hanno questi pazienti torniamo a vedere le **azioni degli ormoni tiroidei**. Stimolo metabolico, cioè ipermetabolismo, con aumento della sintesi proteica e anche della proteolisi, con un bilancio proteico negativo; per cui, di fatto, si perde muscolo. Aumento della lipidosintesi e lipolisi e bilancio proteico negativo, per cui questi perdono tessuto adiposo. Perdendo tessuto muscolare e tessuto adiposo dimagriscono. Aumento del consumo di ossigeno e della termogenesi per cui questi hanno l'intolleranza al caldo. Aumentata attività del sistema autonomo. Aumento della forza e della frequenza di contrazione cardiaca, vasodilatazione, per cui aumenta la pressione sistolica e si riduce la diastolica: è un classico l'aumento della pressione differenziale negli ipertiroidi. Al contrario negli ipotiroidi c'è una diminuzione della pressione differenziale. Aumento del flusso e della filtrazione, del riassorbimento e della secrezione renale, per cui questi pazienti urinano abbondantemente. Aumenta la velocità di svuotamento gastrico e la motilità intestinale per cui a volte erano stitici e diventano normali o hanno un aumento della frequenza dell'alvo o a volte diventano diarroici. C'è uno stimolo all'eritropoietina che aumenta

l'eritropoiesi. C'è un aumento del turn-over osseo, ma con un bilancio negativo, perché il riassorbimento è maggiore della neoformazione e quindi si perde contenuto minerale osseo. Poi c'è una modulazione di vario tipo, a volte aumentando, a volte riducendo vari ormoni che, ad esempio, possono aumentare i peli. Ci può essere una alterazione, peraltro frequente, della ciclicità dei flussi mestruali nella donna o una riduzione della desiderio sessuale e della forza erettiva nel maschio.

Sintomi e Segni

Sono nervosi, hanno l'insonnia, il cardiopalmo, la dispnea da sforzo, il fiato corto, sono fiacchi, si affaticano facilmente, dimagriscono, hanno dolori muscolari, articolari, eccetera. Possono andare dal medico con dolori muscolari e articolari, tant'è che a volte si fanno una serie di accertamenti diagnostici che c'entrano con delle patologie del connettivo e reumatologiche, in realtà è un problema tiroideo. Hanno caldo, possono avere fastidio agli occhi che variano dalla sensazione di sabbiolina, alla lacrimazione, alla sensazione di corpo estraneo, eccetera. Hanno più appetito, possono avere la diarrea, perdono i capelli o hanno un effluvio più abbondante, un turn-over più abbondante. Alterazioni del ciclo mestruale nella donna. Possono essere asintomatici o pauci sintomatici, ma è più probabile trovare questi casi nell'ipotiroidismo anche grave rispetto alla tireotossicosi.

Se il quadro è pienamente espresso, ma non sempre è così, all'esame obiettivo sono agitati, gesticolano, non riescono a stare fermi, vedete che hanno l'occhio vispo o a volte una orbitopatia o l'esoftalmo. Potete vedere o palpare l'ingrandimento della tiroide. La cute è calda e sudata, e questo lo potete valutare chiedendo di porgervi la mano (anche se a volte sono sudati perché sono agitati per la visita). Dovete chiedere di estendere le braccia davanti a sé in modo da vedere se è presente un tremolio delle mani legato all'ipertono adrenergico. Aumento della pressione differenziale, tachicardia, possono avere alterazioni del ritmo cardiaco, tant'è che a volte sviluppano la fibrillazione atriale. Quando la tiroide è molto voluminosa e ha una cospicua vascolarizzazione, potete udire un soffio a livello della tiroide (bisogna auscultare davanti la tiroide, non sui fianchi, perché si potrebbero auscultare le carotidi) o si può percepire con la mano un fremito (come quello del cuore). Possono avere dei riflessi vivaci, tant'è che cercando di evocare un riflesso patellare o achilleo con il martelletto possono avere un doppio o un triplo riflesso, che viene detta clonia dei riflessi.

Non è difficile la **diagnosi** di tireotossicosi quando il quadro clinico è eclatante dal punto di vista dei sintomi e dei segni.

Ci possono essere manifestazioni cardiovascolari tra le quali le più temibili sono le aritmie, che sono frequenti negli anziani. Quando vedrete una persona con questi disturbi e con questo quadro clinico, andrete a misurare il TSH e gli ormoni tiroidei. Misurate *TSH, FT3 e FT4*. Se volete risparmiare soldi, misurate in prima battuta il TSH e FT4 e se per caso questo non venisse particolarmente alterato, andrete a misurare FT3, perché ci sono persone in cui c'è una T3-tossicosi, in cui è aumentato il T3 e non il T4. Andrete a ricercare gli *anticorpi anti-recettore del TSH*, che se sono presenti indicheranno il morbo di Basedow. Potete misurare *gli anticorpi anti-perossidasi* che sono presenti nella Basedow, però sono tipici delle tiroiditi autoimmuni. Non sono specifici come l'anticorpo antirecettore TSH. Poi potete fare *l'ecografia* per avere la conferma che la tiroide sia ingrossata e per capire quanto è ingrossata e se ci sono noduli, che a volte ci sono anche nel Basedow. Farete la *scintigrafia* perché permette di dire se l'aumento di funzione è diffuso o localizzato. Poi se uno vuole risparmiare può misurare gli anticorpi antirecettore TSH e non fare la scintigrafia. Ma se volete fare il percorso completo dovete misurare gli ormoni il TSH, gli anticorpi antirecettore TSH, la scintigrafia che evidenzia un aumento di funzioni diffuso e quindi ponete la diagnosi di morbo di Basedow.

Segue un'immagine tratta dal Netter (slide 18) di una donna con una tiroide ingrandita in modo regolare, per cui è un aumento diffuso. Se andaste a fare un taglio, vedreste una tiroide senza noduli evidenti. Seguono immagini di gozzi e di scintigrafie. Nelle scintigrafie le regioni colorate di rosso sono le zone ipercaptanti, ma non è che siano regioni che funzionano di più rispetto a quelle periferiche, ma sono solo regioni più spesse e quindi hanno un numero maggiore di tireociti rispetto alle regioni periferiche che sono più sottili. Una volta davano anche il valore dell'uptake del tecnezio, che fino a cinque è normale. Nell'immagine (slide 20) si vede un 14,6% della dose captata a livello della tiroide, che testimoniava l'eccesso di funzione in quanto captava di più l'indicatore.

Segue un disegno di un gozzo (slide 21), il lobo di destra è integro, il lobo di sinistra è ingrossato, anzi potrebbero anche essere due vicini. Questo è un nodulo di 4-5 cm, questo dovrebbe avere problemi a deglutire, dovrebbe avere una sensazione di schiacciamento, di soffocamento quando ci sono dei disturbi meccanici. Segue l'ecografia (slide 22) di una paziente con un nodulo non è particolarmente grosso, di circa 1 cm e mezzo, al quale corrisponde un eccesso di funzione focale localizzato con la scintigrafia (slide 23), con il resto della parenchima che ancora capta perché non è violetto-rosa ma lo vedete in blu, per cui qualcosa capta, ma meno normale. Per cui questo produce ormone tiroideo, inibisce il TSH, il TSH basso non riesce a stimolare il resto della tiroide che risulta essere meno captante, soppressa o parzialmente soppressa nelle funzioni. In altri casi (slide 24) ci può essere un'imponente produzione di ormoni tiroideo da un nodulo e il resto della tiroide non funziona, il parenchima tiroideo è totalmente soppresso: inibizione funzionale totale.

Questa è un'altra scintigrafia (slide 25) che mostra una situazione che deve risvegliare la vostra attenzione. Mostra una tiroide iperfunzionante con un'area fredda al polo superiore del lobo di sinistra. Questo può essere un Basedow con un nodo freddo, come può essere anche un cancro dentro un Basedow. Nel Basedow ci sono più probabilità di sviluppare un tumore maligno rispetto ad un soggetto normale. Quindi questa è una situazione che merita una particolare attenzione e dovete pungere il nodulo. Vi avevo già detto che quando c'è un nodo caldo non si punge, quando c'è un eccesso di funzione della tiroide il problema dell'ago aspirato non si pone, tranne nei casi in cui si trova un nodo freddo nel contesto di una tiroide iperfunzionante.

Mostra una altra scintigrafia (slide 26), in cui c'è un gozzo cioè un aumento delle dimensioni della tiroide, con zone chiaramente ipocaptanti e una zona di captazione normale o aumentata sul margine esterno del terzo medio inferiore del lobo di sinistra.

Segue un'immagine (slide 27) di un gozzo multinodulare con più foci di autonomia funzionale: polo superiore del lobo di destra, porzione para istmica di destra, base o polo inferiore del lobo di destra, polo inferiore del lobo di sinistra. Il resto della ghiandola è inibito, non captante, ma questa è una ghiandola con 4 focalità con eccesso di funzione. Segue un'immagine (slide 28) con captazione zero: questo può essere indifferentemente una tiroidite subacuta nella fase iniziale della malattia, una tiroidite iatrogena da amiodarone, una persona che assume elevate quantità di ormoni tiroideo (tiroidite fattizia) o una di quelle forme in cui un cosmetico o un prodotto omeopatico o di erboristeria che contiene ormone tiroideo sopprime la funzione della tiroide perché il TSH è inibito.

La flow chart (slide 29) illustra che a partire dai disturbi che inducono il sospetto, vengono eseguiti gli esami di laboratorio con TSH e FT4. Possiamo trovare:

- TSH basso, FT4 aumentato: tireotossicosi. Segue la scintigrafia e gli autoanticorpi che indicano il Graves, può essere un gozzo basedowizzato, un adenoma singolo, uno struma multinodulare tossico; con degli anticorpi negativi e con una scintigrafia come quella che ho fatto vedere un attimo prima: una tiroidite subacuta o una tireotossicosi fattizia.

- Può esserci TSH basso ma FT4 normale: è una forma pre tossica. È un ipertiroidismo o una tireotossicosi subclinica che può essere una condizione di quelle precedenti, ma non è ancora florida.

- In situazioni più rare, il TSH è aumentato o normale e l'FT4 è alto. Se è l'FT4 è alto, il TSH dovrebbe essere basso. Se non lo trovate basso ma normale, se non addirittura aumentato, dovete pensare alla secrezione inappropriata TSH. Allora farete una risonanza della ipofisi per vedere se è presente un adenoma. Potete dosare delle subunità del TSH e così via. Può essere un adenoma o una resistenza ipofisaria agli ormoni tiroidei.

- Qualche volta capita di trovare il TSH basso e anche FT4 basso, allora dovete pensare che ci sia una introduzione di ormone tiroideo, derivati o analoghi esogeni. Può essere che assuma T3 o che assuma TRIAC, che è un analogo del T3: è una di quelle sostanze che mettono nelle pillole per far dimagrire, insieme alla metformina e al benfluorex e altri, ma di fatto la sostanza che fa dimagrire è l'ormone tiroideo. E allora trovate TSH basso, FT4 è basso perché il TSH è basso e non stimola la tiroide, il FT4 viene dalla tiroide, ma il paziente assume una sostanza che non è FT4.

Domanda: in questo caso non ci potrebbe essere un adenoma ipofisario non secernente, ma che secerne altri ormoni che determini un ipopituitarismo e si fa una risonanza?

Risposta: c'è già la situazione della produzione inappropriata di TSH, quando ci sono gli ormoni aumentati con il TSH inappropriatamente normale o aumentato, se c'è il dubbio si fa una risonanza dell'ipofisi per vedere se c'è un adenoma.

Domanda: ma nel caso in cui il TSH e il T4 siano bassi?

Risposta: potrebbe essere quindi un panipituitarismo o un deficit selettivo di TSH in cui però il paziente è ipotiroideo ed è una situazione di cui parliamo dopo. In questo momento stiamo parlando di una tireotossicosi, cioè di una paziente che manifesta sintomi tipici di tireotossicosi, perché il paziente ipotiroideo manifesta dei sintomi opposti.

Domanda: perché nella resistenza ipofisaria agli ormoni tiroidei la resistenza non c'è anche in periferia?

Risposta: perché è una resistenza selettiva, prevalentemente ipofisaria. È genetica.

Domanda: può fare qualche esempio di sostanza che induce tireotossicosi?

Risposta: voi non prendete niente, non andate mai in erboristeria, e così state tranquilli.

Domanda: cosa posso chiedere al paziente per capire se assume qualche sostanza che induce tireotossicosi?

Risposta: vi fate portare tutto quello che prende. Anche la crema per dimagrire, a volte trovate scritto il contenuto. Oppure potete chiedere di sospendere quella sostanza e ripetere gli esami dopo un mese. A volte è in posti in cui uno non potrebbe nemmeno sospettare: ho avuto una paziente che ce l'aveva nello shampoo. Sapete che adesso stanno proliferando i parrucchieri cinesi che prendono i prodotti che arrivano dalla Cina, ma chi è che conosce il reale contenuto...

C'è stata anche la hamburger tossicosi. Era successo in un certo periodo in una certa zona degli Stati Uniti in cui c'erano dei ristoranti che avevano la carne contaminata con estratti tiroidei.

Oftalmopatia

La oftalmopatia o orbitopatia associata al morbo di Graves e fra l'altro a volte anche all'ipotiroidismo, è un problema non da poco, perché quando si sviluppa in maniera importante è una rognna. Questa è una malattia autoimmune: l'autoimmunità può coinvolgere altri distretti come i tessuti retro orbitari che si infiammano, per cui cominciano a produrre citochine e fattori di crescita, IGF1 e FGF. Si sviluppa l'ipertrofia, non solo data dalla proliferazione dei fibroblasti, e quindi la parte connettivale del tessuto adiposo diventa preponderante, ma anche l'ipertrofia dei muscoli dell'orbita, per cui l'occhio comincia a sporgere. Questo è diverso dal fatto che, in presenza di ormoni tiroidei, per l'aumentata espressione di recettori delle catecolamine in alcune sedi, ci sia un ipertono adrenergico che fa arretrare la palpebra superiore o, a volte, quando è più accentuato, anche la palpebra inferiore, per cui vedete l'occhio sporgente, ma non c'è una spinta dell'orbita in avanti. Qui c'è proprio una spinta dell'orbita in avanti è una orbitopatia, perché aumenta il tessuto adiposo, il tessuto infiammato, il tessuto connettivo e i muscoli si inspessiscono e la spingono in fuori. Per cui c'è una esposizione dell'orbita, con uno stato di sofferenza importante dell'occhio e anche a volte del nervo ottico. Ho un paziente che con un Graves neanche troppo importante che ha sviluppato un'orbitopatia molto importante, perché queste vengono in modo imprevedibile e durano un tempo indefinito, tanto da mandare in sofferenza il nervo ottico per fenomeni compressivi. Per cui il paziente ha un disturbo del visus con il rischio di diventare cieco.

Nell'85% dei casi dietro ad una oftalmopatia endocrina c'è un Graves, ma in un 5-10% di casi una tiroidite di Hashimoto, per cui quella persona può essere ipotiroideo, oppure non vedete alterazioni della funzione tiroidea, per cui il paziente ha una orbitopatia che evoca la tireotossicosi o l'ipertiroidismo o le malattie autoimmuni che generano l'ipertiroidismo, ma ha gli ormoni normali, gli anticorpi negativi e ha l'orbitopatia. Qui di fatto c'è una reazione autoimmune che interessa il tessuto retroorbitario, in assenza di un eccesso della funzione della tiroide, ma con un quadro clinico del tutto sovrapponibile.

Queste forme di orbitopatia importante sono una gatta da pelare non solo perché sono imprevedibili nel sviluppo e nel decorso, non solo perché non ci sono strumenti terapeutici abbastanza efficaci, ma anche perché non c'è una grossa cultura e competenza oculistica nell'affrontare questi problemi e una particolare sensibilità da parte dei medici, anche specialisti, di individuare precocemente questo problema e di instradare precocemente il paziente verso una terapia che potrebbe evitare che questo problema proceda verso stadi più gravi. Per cui può sorgere un orbitopatia, il paziente si reca dall'oculista, che magari non ha coltivato molto questo campo, e gli prescrive un collirio o la pomata.

Allora questi soggetti vanno inquadrati bene e trattati precocemente, classificati perché nel tempo vanno rivalutati per capire se la orbitopatia sta andando meglio o peggio o rimane uguale. Per cui si usano delle classi di modificazione oculare.

0 non c'è niente.

1 retrazione palpebrale lagofalmo.

2 coinvolgimento dei tessuti molli, per cui di solito c'è l'edema periorbitale.

3 sporgenza del bulbo oculare che può essere valutato con un esoftalmometro, con il quale misurate la sporgenza del bulbo oculare. E allora parlate di proptosi, l'occhio sporge.

4 coinvolgimento dei tessuti extra oculari, per cui quando i muscoli sono interessati il paziente comincia ad avere problemi di diplopia, prima negli sguardi estremi, poi anche negli sguardi non estremi.

5 se c'è un'esposizione importante dell'orbita con difficoltà all'ammiccamento, uso di lacrime artificiali di protezione, la cornea può iniziare ad avere lesioni.

6 e infine ci può essere una otticopatia fino alla perdita della vista, o può perdere la vista perché le parti trasparenti dell'occhio vanno in sofferenza. Quindi non è una patologia da trascurare.

Ora un po' di immagini. Nella slide 33, le foto a destra rappresentano una retrazione palpebrale che a volte può essere difficile da vedere, quindi chiedete al paziente di guardare in basso. Normalmente se chiedete ad una persona di guardare in basso, la sua palpebra superiore si abbassa e non vedete il bianco dell'occhio che sta sopra l'iride. Se a questi pazienti chiedete di guardare in basso la palpebra non segue il movimento e avrete la comparsa di un arco di sclera. Ci sono alcune manovre semeiologiche, che dovrete sapere, che servono ad esplorare gli aspetti che riguardano gli appropriati movimenti delle palpebre, così come riguardano la motilità oculare. Se fate seguire con lo sguardo il vostro dito ad un paziente che ha un problema di motilità oculare, una delle due orbite che gira e l'altra gira di meno. Nella slide 34 [quella con Marty Feldman nelle vesti di Igor, ndr] nell'immagine in alto a sinistra c'è un edema che talvolta può essere anche solo monolaterale e non bilaterale, per cui l'occhio di destra ha un edema della palpebra inferiore. Le immagini in basso a sinistra mostrano dei soggetti con una retrazione della palpebra superiore dell'occhio di sinistra e nelle immagini più in basso si è chiesto ai pazienti di abbassare l'occhio e la palpebra non scende. Nella slide 35 si mostrano delle orbitopatie con occhio sporgente e la palpebra che non scende. Nell'immagine in basso a sinistra si vede un edema palpebrale, esposizione della congiuntiva. Nell'immagine al centro l'occhio può diventare arrossato e si può avere la chemosi congiuntivale. Nell'immagine in alto a destra si vede bene la retrazione palpebrale e quando abbasso lo sguardo rimane aperto l'occhio. Nella slide 36 si vede una paziente che ha una alterata motilità oculare con uno strabismo evidente. Ad un'altra (in basso a destra) è stato chiesto di guardare a destra: un occhio si è girato, quello di destra è rimasto fermo. Guardate che razza di edema palpebrale superiore ed inferiore. (slide 37) In quelle situazioni fatte un TC o una risonanza per vedere cosa c'è a livello retroorbitario.

Domanda: perché spesso è monolaterale?

Risposta: perché le cose a volte vengono da una parte sola. Non è detto che la flogosi, l'ingrandimento dei muscoli retro orbitari e del tessuto adiposo sia del tutto simmetrico.

Nella slide 37, nell'immagine a destra, si vede una TC in cui sono visibili i muscoli extra oculari in taglio coronale che sono ingranditi e in queste situazioni l'occhio viene in fuori, a volte intrappola il nervo ottico e quindi dà una otticopatia.

IPOTIROIDISMO

Finora abbiamo parlato dell'ipertiroidismo ora parleremo dell'ipotiroidismo, quindi avrete una ridotta esposizione agli ormoni tiroidei dei tessuti periferici e una riduzione dell'effetto biologico degli stessi. Questo è più frequente rispetto all'ipertiroidismo. C'è una forma subclinica in cui ci sono pochi segni e sintomi, in cui gli ormoni sono normali, ma voi lo identificate perché il TSH comincia ad aumentare, per convezione quando è a tra 4-10mU/L. Quando è più di 10mU/L è un ipotiroidismo clinico, anche se non ha i disturbi. Si potrebbe giocare sulla possibilità di utilizzare il termine biochimico al posto di subclinico eccetera, ma dobbiamo adattarci a quello che è stabilito

dalle convenzioni del caso. Dobbiamo ricordare che ci sono due casi di clinico ogni 10 casi di subclinico, il che vuol dire, girando la frase, che ci sono otto subclinici su 10. Cioè otto volte trovate un TSH moderatamente aumentato con ormoni normali e disturbi abbastanza limitati e solo due volte su 10 trovate TSH decisamente aumentato e il paziente che di solito ha dei disturbi. Anche qui con una grande variabilità di avere questi disturbi: ci sono persone che hanno 150 di TSH e nessun disturbo e gente che ha 4-5 di TSH e sembra che stia per morire.

Domanda: ma se uno ha disturbi e ha il TSH tra 4 e 10 lo si considera lo stesso clinico o no?

Risposta: No vale solo il TSH.

Slide 40. A volte è insidioso, a lungo può essere non diagnosticato. Ci sono soggetti che possono avere una diagnosi mancata anche per tutta la vita con un TSH decisamente elevato. Ci possono essere lievi sintomi o sintomi evidenti, anche con lievi alterazioni biochimiche. A volte (guardate l'ultimo punto della slide), anche con una alta frequenza, di solito me ne capitano 2-3 volte all'anno, il paziente viene alla vostra attenzione perché ha fatto un dosaggio degli ormoni tiroidei perché aveva dei disturbi che evocavano l'eccesso di funzione, ad esempio aveva insonnia, nervosismo. I risultati degli esami, invece di trovare TSH basso e ormoni aumentati, cioè un eccesso di funzione, vengono trovati degli aumenti del TSH anche se non clinici, ma una alterazione compatibile con l'ipotiroidismo subclinico, cioè tra 5-10. Gli somministrate l'ormone tiroideo e i disturbi che erano compatibili con l'eccesso di funzione spariscono.

Nel 99% dei casi è un ipotiroidismo primario, cioè il problema è a livello della tiroide. In meno dell'1% dei casi il problema è secondario cioè ipofisario. Molto raramente è terziario cioè con un problema a livello dell'ipotalamo che determina un'alterata funzione dell'ipofisi e a valle un'alterata funzione della tiroide. Molto raramente c'è la condizione di resistenza agli ormoni tiroidei.

Ci sono delle forme in cui questo problema è **transitorio**, cioè c'è un recupero funzionale (ad esempio, la *tiroidite acuta e quella subacuta*). Aggressione del batterio nel caso della acuta, aggressione del virus nel caso della subacuta, distruzione, fase di recupero, ma non lentissima (settimane a volte anche mesi), quindi fase transitoria di ipotiroidismo e infine recupero funzionale. In questo caso è un ipotiroidismo transitorio, per cui in certe circostanze non si fa neanche terapia sostitutiva o integrativa. C'è la *tiroidite silente, compresa quella post partum*, che tende a risolversi. Alcune di queste sono autoimmuni, qualcuna delle silenti è subacuta, virale. *Se si sospende bruscamente l'assunzione di tiroxina*, c'è una fase in cui la tiroide deve recuperare la funzione perché era rimasta in un sonno e allora ci può essere una fase transitoria e molto lunga di ipotiroidismo. Se fate una *tiroidectomia con radio iodio o fate una tiroidectomia subtotale per un Graves*, pure potete avere una fase transitoria in cui quello che rimane della tiroide deve adattarsi a vicariare quello che è stato tolto: ci mette un certo tempo a ipertrofizzarsi e quindi c'è una fase transitoria di ipotiroidismo.

L'ipotiroidismo primario la maggior parte delle volte è autoimmune con o senza il gozzo.

La *tiroidite di Hashimoto*, anche se alla fine tutte le tiroiditi autoimmuni vengono chiamate tiroidite di Hashimoto, si ha quando c'è un ingrandimento della tiroide con dei noduli perché questa è stata la descrizione delle signor Hashimoto. Quando la tiroide non è aumentata di dimensioni e non ha i noduli si ha la *tiroidite atrofica*. Alcuni sono autoimmuni, ma perché alcuni hanno il gozzo e alcuni no? Questo non è ancora chiaro, probabilmente in una delle due ci sono state delle fasi di TSH aumentato, con una risposta locale a TSH aumentata, con dei cloni di tireociti che hanno fatto sì che si formassero i noduli, mentre nell'altra variante non è successo questo. Poi c'è l'ipotiroidismo primario *iatrogeno* se avete tolto la tiroide o gli avete dato alte quantità di ^{131}I , perché poteva avere un Graves che volevate spegnere o aveva un nodulo caldo che ha portato alla terapia con radioiodio.

È iatrogeno anche quando date farmaci che vengono usati per il trattamento dell'ipertiroidismo. Ci può essere un ipotiroidismo primario anche con eccessiva assunzione di iodio, sembra paradossale, ma in realtà mette a riposo la tiroide. Lo iodio può avere un'azione di tipo scatenante se il paziente è tendenzialmente ipertiroideo e quando date lo iodio questo sviluppa una forma evidente, e in altre situazioni può spegnere l'eccesso di funzione o quella normale. Trattamenti con l'interferone possono dare ipotiroidismo ecco perché in pazienti con terapia con interferone durante malattie autoimmuni, epatite, malattie reumatologiche eccetera vengono fatti gli monitoraggio soprattutto del TSH. La seconda o terza causa dopo l'autoimmune, ma di gran lunga meno frequente di quest'ultima, sono i *deficit enzimatici congeniti*. Ad esempio si presenta un paziente che non ha fatto terapia con radioiodio, gli autoanticorpi sono negativi, allora diagnosticate una forma da deficit enzimatico congenito, magari che ha una penetranza tale da svilupparsi in età adulta o che è venuto in osservazione in età adulta. Altra causa è il *deficit di iodio*, è chiaro. Ci sono poi *sostanze gozzigene*, come la cassava. Alcune *patologie infiltrative* possono interessare la tiroide, come la sarcoidosi, la tubercolosi, amiloidosi, l'emocromatosi. E poi ci sono delle *forme transitorie* di cui vi ho già parlato. C'è anche la *disgenesia della tiroide*: c'è qualcuno che nasce con la tiroide ipoplasica e quindi ipotiroideo, magari non subito se c'è ancora una certa quantità di tessuto tiroideo. Poi c'è l'ipotiroidismo **secondario**, cioè ipofisario, e quello **terziario**, cioè quello ipotalamico. C'è anche la **resistenza agli ormoni tiroidei** e questa è una resistenza generalizzata, per cui c'è una mutazione del recettore degli ormoni tiroidei, non una mutazione del recettore del TSH di cui abbiamo parlato prima. C'è anche una situazione, che io non ho mai visto, in cui c'è un **emangioma** grande, di diversi centimetri, che esprime una deiodasi che elimina lo iodio dalle molecole di ormoni tiroidei, per cui questi non sono più in grado di esplicare le loro funzioni biologiche perché vengono di fatto distrutti, deiodati.

Le **cause secondarie**, ipofisarie, sono tumori, interventi chirurgici, sindrome di Sheehan. La sindrome di Sheehan è una condizione della donna, che ha partorito, con importanti fenomeni emorragici post partum, c'è una minore afflusso di sangue all'ipofisi, che si era ipertrofizzata durante la gravidanza, anche per aumento delle cellule che producono prolattina, LH, e così via. Improvvisamente c'è un deficit dell'afflusso di sangue e una necrosi di parte della ipofisi e la mancanza della montata latte per il deficit di prolattina. Il problema non è tanto la mancanza di latte, che può essere vicariato dal latte artificiale, ma questa sviluppa un iposurrealismo, ipotiroidismo, ipogonadismo, non le vengono le mestruazioni.

Il primario ha il problema a livello della tiroide, il TSH aumenta, gli ormoni diminuiscono. Nel secondario il problema è nell'ipofisi, il TSH è basso, la tiroide funziona poco, gli ormoni sono bassi. Nel terziario il problema è tipo ipotalamico, non produce TRH, che quindi non stimola la ipofisi a produrre TSH, che quindi è basso, non stimola la tiroide a produrre ormoni, quindi gli ormoni tiroidei sono bassi.

La slide 46 vi fa vedere che se voi manipolate il sistema, potete distinguere tra queste tre forme. Se fate un teste con il TRH o con il TSH, nella forma primaria non succede niente, non avete un aumento degli ormoni. Nella forma secondaria non c'è risposta alla TRH, mentre se date il TSH c'è la risposta perché la tiroide è normale. Nella forma terziaria se date il TRH c'è una risposta perché l'ipofisi funziona normalmente, anche la tiroide risponde normalmente al TSH. Il teste al TRH sostanzialmente lo utilizzate quando c'è da diagnosticare un problema a livello ipofisario, in cui sospettate che ci sia un deficit a livello ipofisario della produzione di TSH. Date il TRH, andate a misurare il TSH, se aumenta vuol dire che l'ipofisi funziona normalmente, se non aumenta significa che il problema è dentro l'ipofisi.

Quadro clinico

I sintomi dei pazienti dipendono da quanto grave è il problema, cioè quanto ormone tiroideo gli manca, da quanto tempo dura questo deficit e anche dall'età di insorgenza, perché è diverso se si manifesta quando il paziente è ancora un bambino o quando è in età matura.

L'ipotiroidismo congenito Questo è congenito, 1/4.000 neonati: se in Veneto ci sono circa 50.000 parti all'anno, vi aspettate di avere circa una dozzina di ipotiroidismi neonatali ogni anno. Sono pochini, ma lo screening dell'ipotiroidismo neonatale viene fatto sistematicamente, proprio per evitare una situazione gravissima in cui il neonato con l'ipotiroidismo non viene sottoposto a terapia con ormoni tiroidei. Può essere dovuto ad una *disgenesia* della tiroide, ad un *deficit severo della sintesi degli ormoni tiroidei* o perché ha *anticorpi antirecettore del TSH*. Però il grosso è dovuto alla disgenesia della tiroide ed è permanente. C'è un ipotiroidismo neonatale transitorio, è raro, e questi sono i *nati dalle madri* con anticorpi antirecettore del TSH o che durante la gravidanza sono state trattate con farmaci antitiroidei, magari perché aveva un Graves o un nodulo caldo ed è stata trattata, magari in eccesso. La madre era stata mandata in ipotiroidismo, magari ha avuto anche un effetto sulla tiroide del feto con riduzione della produzione di ormoni tiroidei. Quando nasce non riesce transitoriamente a produrre ormoni tiroidei, perché risente ancora di quello che è successo nella vita intrauterina. Questi sono anticorpi contro il recettore del TSH inibenti e per questo la tiroide funziona di meno. Quando c'è il morbo di Graves c'è un mix di auto anticorpi stimolanti ed inibenti, tant'è che quelli che andiamo a misurare sono gli autoanticorpi inibenti, non tanto gli stimolanti.

Nell'ipotiroidismo congenito, il neonato è apparentemente normale, poi ci sono i sintomi: l'ittero, che fatica a regredire; si alimenta poco, sugge poco dal capezzolo della madre o dal biberon; hanno l'ipotonia muscolare; la lingua grossa; la crescita rallentata; il ritardo della maturazione ossea; un'ernia ombelicale. Se non viene subito messo in trattamento sostitutivo c'è uno sviluppo intellettuale molto lento, o c'è poi un danno neurologico permanente. Può avere malformazioni cardiache se non c'è stata un'adeguata esposizione all'ormone tiroideo durante la vita intrauterina. Ovviamente quella è la diagnosi [dosaggio di TSH e FT4], trattamento con l'ormone tiroideo.

La slide seguente mostra un'immagine in cui c'è un neonato. Può avere il gozzo in alcune situazioni, vedete la lingua grossa sporge, il viso evoca il cretinismo, il problema dell'accrescimento, il deficit intellettuale, questi sono piccoli. Ovviamente di questi non ne vediamo più, io stesso non ho fatto in tempo a vederne, sono situazioni di altre epoche.

Ipotiroidismo autoimmune: tiroidite di Hashimoto o gozzo tiroiditico; la tiroidite atrofica quando è piccola. Va ricordato che può essere inserita nel contesto di una sindrome poliendocrina autoimmune in cui, oltre alla autoimmunità nei confronti della tiroide, ci può essere autoimmunità nei confronti di altre ghiandole endocrine, come il surrene, il pancreas endocrino (perciò diabete di tipo 1 e insufficienza surrenalica), oppure le gonadi. Oppure ci possono essere manifestazioni extra endocrine come la miastenia, la celiachia o la gastrite atrofica, la vitiligine eccetera. Questi sono frequenti: 4/1.000 per anno nelle femmine; 1/1.000 anno nei maschi. Con il passare degli anni aumenta. C'è una certa associazione con alcuni aplotipi HLA DR3-DR4, che poi alla fine sono gli stessi del diabete di tipo 1. Infiltrazione linfocitaria della tiroide, ci sono le cellule T che determinano la necrosi, apoptosi, liberazione di citochine, atrofia dei follicoli. Questa la diagnosticare andando a cercare gli autoanticorpi contro la perossidasi e/o gli anticorpi contro la tireoglobulina che sono il marcatore dell'autoimmunità.

Sintomi e Segni

Che disturbi hanno gli ipotiroidici? Il contrario degli ipertiroidici. Sono quindi tendenzialmente mosci, depressi, hanno l'intolleranza al freddo, perdono capelli, difficoltà a concentrarsi, alla

memoria, la stipsi, aumentano un po' di peso. Se l'ipotiroidismo è importante è un ispessimento delle corde vocali e la voce diventa roca, parlano e si muovono lentamente.

Quando li visitate la cute è secca, i capelli possono essere radi, pochi peli, le estremità possono essere fredde, possono avere il mixedema a livello pretibiale (parte anteriore della gamba), sono un po' edematosi, il polso è bradicardico, possono avere riflessi molto torbidi. Le immagini mostrano un aspetto dei pazienti che ricorda un po' gli indiani americani, con il viso un po' edematoso, la lingua grossa, qualcuno, non tutti. Mostra una paziente con amimia, nel senso che parlandoci non sono molto espressivi, non danno l'impressione di partecipare gli aspetti relazionali e all'ambiente.

Se l'ipotiroidismo è molto grave possono andare incontro al coma mixedematoso, scatenato degli eventi intercorrenti, o dall'assunzione di tranquillanti, sedativi, antidepressivi, ansiolitici, dal freddo, dalle infezioni. Questi sono in una situazione che pone a rischio la vita, perché possono sviluppare delle importanti ipotermie, bradicardie, sono letargici. La prognosi è severa quindi dovete fare cortisone, ormone tiroideo. Tra l'altro non c'è la preparazione iniettabile di ormone tiroideo, quindi non è facile la terapia, se sono le letargici dovete fare assumere le pastiglie schiacciate attraverso il sondino naso gastrico.

Per la **diagnosi** si dosano il TSH e il FT4.

- Se il TSH è normale o aumentato e FT4 è aumentato hanno la resistenza, e sono rarissimi.
- In genere hanno FT4 ridotto e il TSH è aumentato nella forma classica, pienamente espressa.
- più frequentemente trovate FT4 è aumentato [nella slide è scritto "normale", ndr] e il TSH è aumentato solo modestamente, che è proprio dell'ipotiroidismo subclinico; quasi tutti i casi rientrano in questa categoria.
- Poi trovate il secondario e terziario in cui il TSH è basso o normale e gli ormoni sono bassi; qui dovete pensare che il problema sia livello ipofisario o ipotalamico. [nella slide aggiunge a quest'ultimo gruppo la tiroidite subacuta in transizione da iper a ipotiroidismo, ndr]

Le tiroiditi

Le tiroiditi sono di quattro tipi.

Le acute suppurative, di origine batterica hanno una clinica eclatante: gonfiore, dolore, rossore, la febbre, mialgie malessere. Questi guariscono nell'arco di poche settimane.

La forma subacuta è di origine virale. Anche qui la clinica c'è: questi in genere hanno il dolore, sono rare le forme silenti tra quelle subacute. Il sintomo dominante è il dolore al collo, ha la febbre, sta male. Anche queste guariscono.

Poi c'è la forma autoimmune, in cui la clinica in genere è zero e in genere progrediscono verso l'ipotiroidismo.

E poi c'è la tiroidite sclerosante di Riedel che forse ha un'origine autoimmune o è uno stadio successivo di una malattia autoimmune (tipo Hashimoto), in cui la tiroide è molto dura, lignea. Tant'è che alla palpazione la prima cosa che pensate che il paziente abbia un cancro della tiroide, ma in realtà non è un cancro della tiroide.

Se fate un'ecografia, la tiroide è molto ipoecogena, è molto meno brillante, è più scura, ma non con una zona scura che è un nodulo ipo/anaecogeno, ma è complessivamente più scura, l'ecogenicità ridotta in maniera più o meno disomogenea. Se fate una scintigrafia, ve l'ho già detto, una tiroidite acuta o subacuta non capta.

-----Dovete ricordare che c'è una possibilità che ci siano delle fasi di eccesso di funzione che si iscrivono in un contesto---- [non continua il discorso, ndr]

Nella **subacuta** c'è una fase distruttiva in cui il TSH si abbassa e gli ormoni aumentano. Poi c'è una fase in cui questi sono un po' ipotiroidei, per cui gli ormoni sono bassi e il TSH aumenta e poi guariscono.

Mostra un'immagine dell'**Hashimoto** classico con i noduli, gli anticorpi dosabili, l'infiltrato di linfociti a livello della tiroide. Non dovete fare l'agoaspirato della tiroide per fare diagnosi di tiroidite di Hashimoto, l'agoaspirato della tiroide si fa se volete capire se è uno ha un cancro della tiroide in un nodulo. Però quando si fa un ago aspirato di un nodulo, spesso vi dicono "infiltrato linfocitario", verificate se ha gli anticorpi perché i noduli vengono più spesso nelle forme con l'autoimmunità tipo Hashimoto. La descrizione dell'agoaspirato potrebbe essere "nodulo di tal caratteristiche (benigno, maligno ecc) in un sottofondo di tiroidite autoimmune". E allora significa che c'è un infiltrato di linfociti.

Gli autoanticorpi possono essere stimolanti o bloccanti il recettore del TSH e possono a volte essere presenti nella tiroidite di Hashimoto, oltre agli anticorpi contro la tireoperossidasi. Allora se avete degli anticorpi bloccanti, questi possono accentuare l'ipotiroidismo, aldilà di quello che si sviluppa dalla distruzione infiammatoria dei follicoli. Se avete gli anticorpi stimolanti potete avere delle fasi transitorie di eccesso della funzione della tiroide, che si alternano a fasi in cui la tiroide funziona normalmente e si ha il TSH normale e ormoni normali. Oppure nel contesto in cui siete già andati verso l'ipotiroidismo per cui il TSH è un po' aumentato e gli ormoni sono normali e c'è una fase di qualche settimana o qualche mese in cui questi anticorpi che stimolano il recettore del TSH danno l'ipertiroidismo. Affinché succeda questo bisogna che si abbia ancora una certa quantità di parenchima che non è stato distrutto dall'autoimmunità di fondo che ha fatto sì che quell'infiltrato linfocitario, quei follicoli, quei tireociti siano stati messi in condizione di funzionare poco. Non è frequentissimo nel contesto delle autoimmuni.

Nelle autoimmuni classiche ci sono gli anticorpi, si muove un po' il TSH che tende a salire, ormoni normali, passa il tempo, il TSH sale ancora, gli ormoni sono ancora normali, ma tendono verso il basso; passa un po' di tempo e il TSH sale ancora, a quel punto ha violato la soglia dei 10mU/L e trovate anche gli ormoni ridotti e magari ha anche i disturbi. Questa è l'evoluzione classica della tiroidite autoimmune. La variante coi noduli è l'Hashimoto; senza noduli e con la tiroide piccola è la tiroidite atrofica.

Mostra un'ecografia (slide 69) con una tiroide di aspetto apparentemente normale, si vedono il lobo di destra e di sinistra, l'istmo, la trachea. In scansione longitudinale.

Questo (slide 70) è quello che vedete in una tiroidite autoimmune, per cui spessissimo all'ecografia alla tiroide si vedono queste situazioni, perché le fate in soggetti in cui avete trovato alterazioni degli esami, sospettate la tiroidite, volete vedere se ci sono dei noduli. Non fate l'ecografia per confermare la tiroidite, la fate per vedere se ci sono noduli o perché li avete palpati. Allora vedete questo aspetto irregolare, con queste areole ipoecogene, questo ci sta in pieno con una diagnosi di tiroidite. In fasi più avanzate di malattia (slide 71-72) è ancora di più espressa con delle zone ipoecogene irregolari. Nell'immagine 72, guardando dove sono il polo superiore e la base, si vede

che è anche rimpiccolita. In un'altra (slide 73) ci sono areole ipoecogne. Si vede una specie di nodulo che potremmo chiamare area pseudo-nodulare, che può essere distinto dal nodulo. Se è un pseudo-nodulo evitate di fare l'agoaspirato, se è un nodulo lo fate.

Nell'Hashimoto il rischio di cancro della tiroide è aumentato rispetto alla situazione in cui la tiroide funziona normalmente. Mostra un'immagine schematica (slide 74) dello struma di Riedel, una grande quantità di tessuto fibroso con pochissimo parenchima tiroideo. Quindi questi sono ipotiroidei e la tiroide alla palpazione è dura e lignea.

Domanda: può spiegare la terapia con radioiodio?

Risposta: la terapia con radioiodio si fa per due motivi: per spegnere in toto l'eccesso di funzione della tiroide (nel Basedow o nei noduli che funzionano più del normale); oppure si fa nel cancro della tiroide, dopo aver operato e asportato la tiroide con il tumore per distruggere completamente i residui di tessuto tiroideo in cui può albergare un tumore e completare l'eliminazione della tiroide. Lo iodio viene captato dalla tiroide. Allo iodio si lega un isotopo radioattivo che emette radiazioni gamma e distrugge tutto quello in cui si concentra. Siccome si concentra nelle cellule tiroidee (più che in qualsiasi altra parte dell'organismo) perché c'è lo iodio che lo veicola, il grosso delle radiazioni va nella tiroide.

Domanda: ma come funziona nel Basedow?

Risposta: Nel Basedow viene distrutto tutto, dopo diventano ipotiroidei. Una volta provavano a dare una dose calibrata in modo che diventassero normo tiroidei (2-3-4 mCurie), ma siccome non ci beccavano mai, perché se ci riuscivano era per caso, hanno deciso di dare una dose da 8-10 mCurie in modo da distruggere tutto. Diventi ipotiroideo e poi si somministra la pastiglia di ormone tiroideo per il resto della vita e non ci sono più problemi.

Domanda: cos'è l'hashitossicosi?

Risposta: si sviluppa in un paziente con la tiroidite di Hashimoto che ha gli ormoni stimolanti e transitoriamente va in eccesso di funzione.

Domanda: ma in quella fase posso chiamarlo Graves?

Risposta: No, non è un Graves. Perché il Graves ha una durata molto più lunga. Questa è di solito transitoria. Tra l'altro l'hashitossicosi in alcune situazioni non è legata ad anticorpi stimolanti, ma ci sono delle fasi di transitoria, accentuata aggressione autoimmune con distruzione di cellule che rilasciano l'ormone tiroideo e si riduce il TSH. Quest'ultimo non è dovuto agli anticorpi stimolanti. A volte facciamo fatica a distinguere le due situazioni.

Domanda: quindi nelle forme stimolanti, gli anticorpi non mi consentono di fare una diagnosi di certezza di Graves?

Risposta: sì, lei dice che magari gli anticorpi ci sono perché ha una tiroidite di Hashimoto. Se c'è una grande quantità di anticorpi che si confermano nel tempo allora può chiamarlo Graves.

Lezione di Endocrinologia del 22/5/2014 (1)

Sbobinatore: Tosi Michele. *Revisore:* Gavioli Irene.

Argomento: **Metabolismo Minerale, Paratiroidi, Ipocalcemia e Sindromi Poliendocrine Autoimmuni.**

Professore: Bonora.

Lezione di endocrinologia del 22/05/2014

Argomenti: Metabolismo minerale, paratiroidi, ipocalcemia, sindromi poliendocrine autoimmuni

Sbobinatore: Michele Tosi

Revisore: Irene Gavioli

METABOLISMO MINERALE

Protagonisti del metabolismo minerale

Oggi parliamo di paratiroidi: significa qualcosa che c'entra col metabolismo minerale e cioè che c'entra con il calcio, ma anche il fosforo e il magnesio. Questi sono i 3 **ioni** sulla scena, gli attori protagonisti o co-protagonisti. Diciamo che il calcio è il protagonista, fosforo e magnesio sono delle spalle. Il magnesio è talmente una spalla che è quasi fuori scena.

Ci sono anche **ormoni** che fanno parte dei protagonisti di questo cast:

- il principale è il paratormone (PTH);
- la calcitonina di fatto ha un ruolo marginale (se voi prendete una persona e le togliete le paratiroidi, per cui non ha più PTH, questa persona ha una grave ipocalcemia; se voi prendete una persona a cui è stata tolta la tiroide, rimpiazzate l'ormone tiroideo ma non rimpiazzate di sicuro la calcitonina, il che vuol dire che qualcosa c'è, a qualcosa serve, perché se c'è Madre Natura l'ha messa lì perché qualcosa faccia, ma se anche non c'è non ci sono degli sconquassi particolari);
- molto peggio invece se manca vitamina D (il deficit di vitamina D causa **rachitismo**: condizione clinica molto diffusa tanti anni fa quando non c'era così tanta attenzione e così tanta attitudine a fare terapia sostitutiva-integrativa per le carenze di vitamina D. E quando c'era il deficit di vitamina D nell'età neonatale, infantile, adolescenziale, c'erano questi bambini rachitici con le tipiche deformità ossee, in alcune situazioni molto importanti. Adesso, in realtà, abbiamo capito che la vitamina D ha una serie di ruoli sistemici che vanno

al di là del semplice contributo al metabolismo minerale, perché la vitamina D è al crocevia tra l'infiammazione, i tumori, le malattie metaboliche e le malattie cardiovascolari. Ecco perché stiamo sistematicamente misurando la vitamina D in maniera opportunistica, cioè quando un paziente si sottopone a esami di laboratorio aggiungiamo il dosaggio della vitamina D. Spessissimo risulta essere bassa e quindi facciamo una supplementazione di vitamina D quale che sia l'età della persona proprio con l'idea non tanto di prevenire il rachitismo, l'osteomalacia o l'osteoporosi in una persona più avanti con gli anni ma perché pensiamo di proteggerla dal cancro, dalle malattie metaboliche, dalle malattie cardiovascolari. E quindi ecco che è diventato un brand: come c'è la Coca-Cola, Versace, Prada, l'Aspirina, l'Eutirox, per la vitamina D c'è il DIBASE).

È presente una serie di flussi (in entrata e in uscita) di calcio, fosforo, magnesio fra il pool plasmatico e l'intestino, l'osso e il rene. Lo scopo fondamentale di tutto il sistema è l'omeostasi non tanto del fosfato o del magnesio, o quantomeno molto meno del calcio, che nel sangue deve rimanere assai poco variabile (*frase rielaborata, NdR*). **Quindi lo scopo del metabolismo/omeostasi minerale è di garantire minime variazioni del calcio e in particolar modo del calcio ionizzato** (perché gli aumenti o soprattutto le riduzioni del calcio ionizzato sono quelle che si fanno sentire di più dal punto di vista dei segni e dei sintomi clinici).

Questo metabolismo minerale è importante, perché questi ioni (calcio, fosforo, magnesio) si ritrovano in molte sedi:

- ad esempio calcio e fosforo nelle ossa, nell'apparato scheletrico, e questo è scontato;
- (*Ca/P/Mg, NdR*) sono importanti anche per condizionare la normale trasmissione dei messaggi intercellulari o intracellulari (in particolare il calcio);
- (*Ca/P/Mg, NdR*) controllano attività enzimatiche: l'attività degli enzimi si può esprimere compiutamente in presenza di calcio, di fosforo o di magnesio;
- il fosforo è importantissimo per gli scambi energetici perché la gran parte dell'energia è nell'ATP (adenosina trifosfato);
- il calcio è uno ione chiave nella risposta di tutta la cascata coagulativa;
- il fosforo si trova nelle membrane cellulari (fosfolipidi);
- il fosforo si trova negli acidi nucleici, la quintessenza della vita, DNA, RNA;
- il calcio modula le secrezioni cellulari di ormoni e anche di una serie di secrezioni esocrine: per esempio non c'è secrezione di insulina se non c'è uno spostamento di calcio da una parte all'altra dei compartimenti cellulari a livello delle β -cellule pancreatiche.

Per cui è sicuramente importante che nel plasma e nell'organismo ci siano le concentrazioni giuste di calcio, di fosforo e di magnesio. Queste sono le **concentrazioni plasmatiche**:

- Calcio: 8.5-10.5 mg/dL (per fare un ragionamento in mmol dividere per 4, quindi 2.1-2.6 mM)
- Fosforo: 2.5-5 mg/dL (mnemonicamente: 1/3-1/4 del calcio)
- Magnesio: 1.8-3 mg/dL (mnemonicamente: la metà del fosforo)

(Il professore dice che i valori di calcemia sono uno dei parametri da conoscere all'esame, come la colesterolemia, le glicemia ed un pacchetto di parametri di laboratorio che come prossimi medici dovete conoscere a memoria, NdR)

Una parte di questi ioni è legata alle proteine. (si riportano tutti i dati della tabella, il prof si ferma al calcio, NdR)

- Il calcio è legato alle proteine per circa la metà (47%); per la metà (43%) è ionizzato, libero di avere scambi rapidi; una certa quantità (10%) è complessato con bicarbonato, citrato, fosfato, etc in molecole più complesse
- Fosforo: legato alle proteine 13%; ionizzato 52%; complessato 35%
- Magnesio: legato alle proteine 29%; ionizzato 63%; complessato 8%

Correzione della calcemia in condizioni di ipoprotidemia

Un'altra cosa importante da sapere come medici è che la concentrazione di calcio (calcio totale) può essere apparentemente alterata, soprattutto apparire bassa, quando c'è una condizione di **ipoalbuminemia**. In queste situazioni cambia la quota (*percentuale, NdR*) legata, quindi cambia la quota non legata, cioè quella ionizzata, e di fatto è molto più vicino alla norma rispetto a quello che pensate. Per questo esiste una formuletta della calcemia corretta.

$$\text{Calcemia}_{\text{corretta}} = [0.8 \times (4 - \text{albuminemia})] + \text{calcemia}_{\text{misurata}}$$

(albuminemia espressa in g/dl, NdR)

La dovete conoscere (se non a memoria, dovete sapere che esiste) perché altrimenti pompate dentro del calcio o della vitamina D a quella persona, magari facendogli anche un'infusione ev (di calcio gluconato), quando non è appropriato, non è corretto, non serve. Perché una volta aggiustato per l'ipoprotidemia quella persona ha di fatto una concentrazione di calcio normale o quasi normale.

Domanda: Ma se c'è ipoprotidemia non dovrebbe essere più alta la concentrazione di calcio ionizzato, se ce n'è meno legato alle proteine?

Risposta: Tu misuri il calcio totale. A quel punto ti aspetti che nella calcemia che misuri di calcio legato alle proteine ce ne sia di meno in quantità totale e di conseguenza la calcemia è più bassa. Ma se tu applichi la formuletta di fatto il calcio corretto ti viene più alto di quanto non sia quello misurato.

Relazione tra pH ematico e Ca⁺⁺ ionizzato

Esiste anche questa relazione molto importante da ricordare fra il pH ematico e il calcio ionizzato. Per cui quando il pH tende ad essere più alto (alcalosi), le concentrazioni di calcio ionizzato sono più basse.

(Il professore racconta di alcune lezioni da lui tenute, particolarmente lunghe e stressanti, in cui iperventila perché parla molto o a voce alta, va un po' in alcalosi e inizia ad avvertire parestesie, formicolii, sensazione di malessere, per la riduzione di calcemia. Se capitasse, per bloccare questo processo rapidamente consiglia di respirare in un sacchetto facendo 10-15 respiri profondi, così si respira CO₂, il pH scende e il calcio ionizzato sale e si sta meglio, NdR)

Omeostasi calcica

Il principale determinante è il PTH. Che cosa fa?

- Assorbimento intestinale di calcio alimentare (soprattutto aumentando i livelli di vitamina D)
- Riassorbimento osseo: attiva osteociti ed osteoclasti e il bilancio netto è a favore del riassorbimento osseo, per cui esce calcio dalle ossa
- Riassorbimento renale: aumenta riassorbimento tubulare del calcio filtrato

Con tutti questi meccanismi la calcemia tende a salire.

Anche la vitamina D è importante.

- Assorbimento intestinale di calcio (molto più del PTH, che agisce prevalentemente tramite la vitamina D)
- Aumenta riassorbimento osseo (anche se sembra paradossale per quanto detto prima su osteomalacia e rachitismo): attiva gli osteoclasti (poi di fatto attiva anche gli osteoblasti, ma comunque aumenta il riassorbimento osseo)

Per cui tutti e due, PTH e vitamina D, alzano la calcemia.

- Ipocalcemia: ↑ PTH ↑ vitamina D
 - Se aumenta il PTH,
 - aumenta il riassorbimento renale
 - aumenta il riassorbimento osseo
 - Se aumenta la vitamina D
 - aumenta soprattutto l'assorbimento intestinale

Per cui i tre meccanismi funzionano in contemporanea e la calcemia aumenta

- Ipercalcemia: ↓ PTH ↓ vitamina D
 - Se diminuisce il PTH, meno riassorbimento renale, meno riassorbimento osseo
 - Se diminuisce la vitamina D, meno assorbimento del calcio alimentare

Calcemia tende a ritornare verso la norma

Queste cose sono importanti da ricordare perché permettono di interpretare gli esami di laboratorio.

- Se la calcemia è aumentata e il PTH è basso, ecco perché il PTH è basso: perché la calcemia è alta
- Se la calcemia è bassa e il PTH è basso, ecco perché la calcemia è bassa: perché il PTH è basso e fa sì che non funzioni l'omeostasi
- Se la calcemia è alta e il PTH è alto, ecco perché la calcemia è alta: perché il PTH è alto e fa funzionare troppo i meccanismi omeostatici

Dopodiché ci sarà da capire perché la calcemia è aumentata e il PTH è aumentato (o altre situazioni), cioè qual è l'origine del problema.

PARATIROIDI

- Sono 4 (o più di 4 nel 6% dei casi)
- Qualche volta sono in un posto dove uno non pensa che siano (localizzazione variabile); oltre alle localizzazioni classiche dietro ai lobi della tiroide a destra e a sinistra, una in alto e una in basso: in sede peritiroidea e paratracheale, nel 5-10% dei casi fra la colonna e la trachea (molto posteriormente) o affondate nella parte superiore del mediastino
- Hanno cellule principali e cellule ossifile
- Producono il PTH, un polipeptide neanche troppo lungo (84 aa), a catena unica, che agisce legandosi ad un recettore specifico di membrana che attiva il sistema delle G-proteins, quindi l'adenilato ciclasi, che aumenta il cAMP che a cascata fa sì che venga attivata la PKA, vengano attivate fosfoproteine, etc.

Il PTH è un ormone peptidico (come l'insulina, come il GH), fa parte di una famiglia che agisce a livello della membrana cellulare, quindi con la necessità di signaling transmembrana (in questo caso G-protein/adenilato ciclasi).

Azioni del PTH

Principali

1. Aumento riassorbimento renale Ca^{++} (ansa Henle, tubulo distale, non tubulo prossimale)
2. Aumento riassorbimento osseo Ca^{++} (attivazione osteoclasti, inibizione osteoblasti)

3. Seconda idrossilazione renale della vitamina D, che a sua volta causa assorbimento intestinale Ca^{++} (meccanismo indiretto), da ricordare che la prima idrossilazione avviene nel fegato

Secondarie

1. Riduce riassorbimento renale fosfato (tubulo prossimale e distale)
2. Riduce riassorbimento renale bicarbonato (tubulo prossimale) → perdita di bicarbonato, infatti questi pazienti (*con iperparatiroidismo, NdR*) sono lievemente acidotici
3. Aumenta eliminazione acqua libera (tubulo distale)
4. Stimola neoformazione ossea (attivazione osteoblasti) → ma l'effetto netto è a favore del riassorbimento osseo, ecco perché l'osso si impoverisce (*nei pazienti con iperparatiroidismo, NdR*)
5. Aumenta neoglucogenesi epatica e renale → (*nei pazienti con iperparatiroidismo, NdR*) c'è una certa tendenza all'iperglicemia, cioè hanno un background favorente il diabete
6. Aumenta lipolisi nel tessuto adiposo

IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Quando funzionano più del normale e il problema è nelle paratiroidi si parla di iperparatiroidismo primario.

- Nella maggior parte dei casi (~80%) la causa è un adenoma singolo delle cellule principali e/o delle cellule ossifile; le altre paratiroidi sono piccole come dovrebbero e a volte anche ipotrofiche perché come al solito c'è un meccanismo di controllo che fa sì che se qualcosa funziona di più l'altra funziona di meno (*feedback negativo sulle altre paratiroidi, NdR*)
- Iperplasia di tutte le paratiroidi (~20%)
- Carcinomi delle paratiroidi sono veramente rari (~1-2%), un endocrinologo mediamente riscontra 3-4 casi di carcinoma paratiroideo, un medico normale raramente osserverà un paziente con tale patologia, ma comunque bisogna conoscerne l'esistenza

C'è ipersecrezione di PTH:

- Perché c'è una mutazione (regione q13 cromosoma 11)
- Idiopatica
- Iperparatiroidismo secondario (prevalentemente da insufficienza renale o deficit di vitamina D), può far sì che le paratiroidi diventino iperfunzionanti di per sé, svincolate dal resto, e quindi si parla di iperparatiroidismo terziario (*approfondisce rispondendo ad una domanda: primario è quando è succede qualcosa alle paratiroidi per cui producono più PTH del normale, secondario è iperplasia di tutte la paratiroidi in relazione a situazioni che hanno determinato ipocalcemia, terziario è solo dopo un secondario, perché l'iperplasia a un certo punto stimola un clone di cellule a trasformarsi in un adenoma indipendente che non si può più chiamare primario, NdR*)

Non è una rarità: ~1% dei casi nell'adulto. Vuol dire che su 300.000 persone a Verona ci sono 3000 iperparatiroidismi primitivi.

Molti casi sono non diagnosticati perché l'aumento della calcemia è modesto e non dà disturbi particolari. Si trova magari a distanza di anni in seguito di esami di laboratorio. *(Il professore dice che vista la prevalenza vale la pena inserire la calcemia fra gli esami di controllo da fare ogni tanto, NdR)*

Esami di laboratorio

- Ipercalcemia (mascherata se deficit vitamina D o se è presente ipoalbuminemia, può essere anche intermittente)
- Ipofosfatemia (a volte manca)
- Ipercalciuria (a volte manca)
- Iperfosfaturia (a volte manca)
- Aumento PTH (serve a fare diagnosi, può essere non molto evidente o mancare in situazioni atipiche)
- Aumento vitamina D (può mancare)
- Aumento magnesio
- Aumento cAMP urinario (può mancare)
- Aumento ALP (in presenza di osteite fibroso-cistica)

Il pacchetto di esami da valutare per capire questo quadro è fatto di 3:

1. PTH
2. Calcemia
3. Vitamina D, che va sempre misurata, per non essere ingannati quando si trova ilPTH leggermente aumentato (e non tanto aumentato come nell'adenoma paratiroideo). Questo lieve aumento può essere dovuto iperparatiroidismo secondario a deficit di vitamina D, quindi sarebbe inutile fare imaging o altro per cercare la causa, perché semplicemente il deficit di vitamina D ha determinato ipocalcemia e il PTH è aumentato quel tanto che basta a mantenere la calcemia nell'ambito della norma.

La calciuria non è nel terzetto ma a volte conviene misurarla per capire come stanno le cose. Non è decisiva.

La calciuria può essere *(seconda slide pag. 194, slide 18 del PDF, NdR:*

- Mediamente aumentata nell'iperparatiroidismo rispetto ai controlli
- A volte non particolarmente aumentata o allo stesso livello dei controlli sani
- Addirittura ridotta in soggetti ipercalcemici per una questione ereditaria (ipercalcemia ipocalciurica familiare, è una condizione rara).

Il PTH da questo punto di vista funziona meglio (*terza slide pag. 194, slide 19 del PDF, NdR*).

- Se confrontate i soggetti normali rispetto a quelli che hanno l'aumento del PTH per iperparatiroidismo primario:
 - di fatto trovate 1 o 2 casi con valori sovrapponibili,
 - tutti gli altri soggetti con iperparatiroidismo primario hanno PTH più alto,
 - i soggetti normali hanno PTH entro la norma
- Soggetti con ipoparatiroidismo hanno il PTH bassissimo
- Il PTH tende ad essere aumentato nell'insufficienza renale, ma questi sono quasi tutti iperparatiroidismi secondari o magari qualcuno è diventato un terziario
- Attenzione a questa categoria (ipercalcemia neoplastica): situazioni in cui il calcio è alto e il PTH non alto ma piuttosto basso o addirittura non dosabile. Il meccanismo omeostatico è questo: viene liberato calcio in qualche sede perché c'è qualcosa che lo fa uscire, ovvero un tumore, una metastasi osteolitica, e il PTH come dev'essere scende perché il calcio è alto.

Il cAMP urinario una volta si dosava spesso, adesso meno. È il secondo messaggero del PTH, prodotto dalle cellule tubulari renali, là dove il PTH va ad esercitare una delle sue azioni biologiche, compare nelle urine.

L'AMPc urinario può essere (*quarta slide pag. 194, slide 20 del PDF, NdR*):

- Nell'iperparatiroidismo: molto alto, ma non in tutti, a volte valori sovrapponibili con i normali
- Nell'ipoparatiroidismo: basso

Manifestazioni cliniche

- Molti dicono che non hanno nessun sintomo

Disturbi atipici

- debolezza (ipercalcemia)
- affaticabilità (ipercalcemia)
- dimagrimento
- riduzione dell'appetito, anoressia (ipercalcemia)
- nausea, vomito (ipercalcemia)
- prurito (ipercalcemia)
- calcificazioni ectopiche, che ovviamente vedete con l'imaging (polmoni, arterie, reni, cute, cornea)
- anemia
- ipertensione (anche qui è l'ipercalcemia che rende le cellule muscolari lisce più reattive agli stimoli pressori, angiotensina II, ad esempio)

Renali (manifestazione di danno d'organo, devono portare verso una certa decisione terapeutica)

- comparsa di coliche renali da calcoli, di ossalato di calcio o fosfato di calcio
- alterazioni della funzione renale per nefrocalcinosi (soprattutto poliuria)

Scheletriche (che hanno a che vedere con l'impoverimento del contenuto minerale)

- Dolori ossei (che potrebbero essere il motivo per cui il paziente viene indirizzato verso una diagnostica che include il dosaggio della calcemia e che porta all'identificazione di iperparatiroidismo)
- Osteoporosi importante con fratture patologiche
- Tumori bruni
- Epulidi (tumori bruni della mandibola, zone di rarefazione ossea circoscritte)
- Indebolimento e perdita della normale conformazione della mandibola che porta a perdita di denti

Gastrointestinali

- ulcera peptica (ipergastrinismo che determina aumento della secrezione acida)
- pancreatiti acute e alla lunga croniche (forse per l'ipercalcemia si forma un deposito di calcio a livello dell'albero pancreatico)
- stipsi (ipercalcemia aumenta la motilità intestinale)

Neurologiche e neuromuscolari

- instabilità dell'umore
- rallentamento ideomotorio (pazienti torpidi, rallentati)
- riduzione memoria
- depressione
- debolezza muscolare, affaticabilità, dolori muscolari
- atrofia muscolare (da denervazione in condizioni di grave ipercalcemia)
- ipopallestesia, riduzione sensibilità mani e piedi

Imaging

- riassorbimento sottoperiosteale (falangi, clavicola distale)
- demineralizzazione evidenziata a livello della teca cranica (cranio "a sale e pepe")
- osteoporosi diffusa (valutata con la MOC o densitometria ossea a livello lombare, o al collo e testa del femore)
- cisti ossee (ossa lunghe) e tumori bruni (ossa lunghe), quando vedete queste cisti parlate di osteite fibroso-cistica (una manifestazione impegnativa classica della malattia)
- condrocalcinosi
- altre

Il professore mostra una serie di immagini (*slides 29-32*):

-*slide 29*: Riassorbimento sottoperiosteale che diventa una sorta di perdita di una porzione della falange distale, se confrontata con la controlaterale

-slide 30: Punteggiatura (vacuoli più scuri) a livello della teca cranica, che viene definita cranio a sale e pepe. Complessivamente il cranio è meno mineralizzato rispetto al normale, la teca è meno spessa

-slide 31: Tumore bruno del radio, indicato dalla freccia (zona di ridotta densità irregolare con quasi delle sedimentazioni all'interno), si può trovare in altre ossa

-slide 32: nefrocalcinosi a livello dei calici e del parenchima

Quando vedete segni di nefrocalcinosi, demineralizzazione ossea importante o riduzione della funzione renale per effetto della nefrocalcinosi definite la presenza di danno d'organo e questo è indicazione per l'avvio del paziente alla chirurgia per la risoluzione del problema.

Secondo le linee guida (*che non ci riguardano direttamente perché non ci occupiamo ancora di terapia, NdR*): spesso la raccomandazione, quando non c'è danno d'organo, è wait and see; oppure chirurgia perché c'è danno d'organo, perché si hanno coliche renali, perché c'è il rischio di progressiva della funzione renale, perché c'è osteoporosi importante con rischio di fratture ossee. Una volta tolta la paratiroide il PTH scende, la calcemia si normalizza e c'è un recupero di mineralizzazione ossea, ovviamente si abbatte drasticamente il rischio di coliche renali.

Localizzazione

- ECO (con eventuale agoaspirato, ma non è decisivo per capire se è un'iperplasia o un adenoma; permette se mai di dire che è una paratiroide, piuttosto che un linfonodo o un nodulo tiroideo, se andate a misurare il PTH sul liquido di lavaggio; un ecografista capace è in grado di riconoscere un nodulo della tiroide da una paratiroide perché appaiono in genere al di fuori del tessuto tiroideo tranne quelle intraparenchimali, per cui c'è la capsula tiroidea che separa la tiroide da questa cosa che assomiglia a un linfonodo, non ha il centro chiaro, è molto ipoecogena, etc)
- Se l'ECO non è diagnostica e soprattutto se ci sono localizzazioni ectopiche (affondate nel mediastino superiore o altre sedi atipiche) si possono fare TAC e RMN
- Scintigrafia (tecnecio + tallio; sesta-MIBI), si fa in ogni caso per vedere quante paratiroidi sono coinvolte (nel caso non siano particolarmente ingrossate), per valutare la funzione ed eventualmente la localizzazione (non la morfologia)
- A volte localizzazione intraoperatoria (al chirurgo non piace perché c'è rischio di danno al nervo laringeo ricorrente, le conseguenze sono
 - la corda vocale omolaterale funziona di meno, il soggetto diventa disfonico,
 - la corda vocale omolaterale diventa paralitica, si chiude e il flusso d'aria è ridotto
 - soprattutto se è stata esplorata anche la loggia controlaterale o se il paziente ha avuto precedenti interventi al collo, il paziente può avere tutte e due le corde vocali un po' serrate e può diventare dispnoico, si può dover ricorrere a tracheostomia.

Descrizione delle immagini (slide 34-38, NdR):

-slide 34, ecografia: paratiroide nettamente ipoecogena, a volte ovale, a volte rotondeggiante, non sono particolarmente grosse; l'ecografista, soprattutto se non molto esperto o attento può non individuarle o scambiarle per linfonodi

-slide 35: scintigrafia con doppio indicatore (tecnezio e tallio):

A. l'acquisizione più precoce mostra la tiroide (morfologia a farfalla)

B. l'acquisizione un po' più tardiva mostra captazione del lobo inferiore destro della tiroide

C. l'acquisizione ancora più tardiva mostra la paratiroide (soprattutto se ingrossata) in corrispondenza della parte inferiore posteriore del lobo inferiore destro della tiroide (per washout del tecnezio dal tessuto tiroideo)

-slide 36: scintigrafia con sestamibi con acquisizione seriata nel tempo delle immagini, l'indicatore viene rilasciato progressivamente dalla tiroide e permane nelle paratiroidi

- fase precoce: ipercaptante lobo superiore di destra
- fase tardiva: ridotta captazione tiroidea, area ipercaptante ipertiroidea

-slide 37: TC coronale con paratiroide ectopica (poi mostrata anche in sezione trasversale)

IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO

Non c'è un problema primario delle paratiroidi (adenoma, iperplasia, carcinoma). C'è uno stimolo sulle paratiroidi secondario all'ipocalcemia.

Il problema in genere è:

- deficit vitamina D
 - scarsa introduzione
 - scarsa produzione a livello cutaneo o idrossilazione a livello epatico o renale
- insufficienza renale cronica
- sindromi da malassorbimento intestinale

Più raramente

- diabete fosforico
- sindrome di Fanconi
- acidosi tubulare renale

Quando trovate un PTH modestamente aumentato, attorno a 100 pg/mL e non 180 – 200 pg/mL (VN 25-75 pg/mL, 1-7 nmol/L) di solito è un iperparatiroidismo secondario. La calcemia non è aumentata. Se è aumentata è tendenzialmente un iperparatiroidismo primario. Se la trovate bassa o normale è in genere un secondario. Ecco perché per capire il quadro dovete misurare vitamina D, calcio e PTH.

Questi pazienti hanno:

- ridotta escrezione renale fosfato
- aumentata escrezione renale calcio
- ridotta idrossilazione vitamina D
- ridotto assorbimento intestinale calcio
- insensibilità ossea al PTH

Nella nefropatia cronica hanno:

- iperazotemia (riduce l'assorbimento intestinale di calcio)
- ridotta idrossilazione vitamina D (problema principale)
- iperfosforemia (che a sua volta inibisce l'idrossilazione della vitamina D)

Tutto questo comporta ipocalcemia e iperparatiroidismo secondario.

Quadro clinico osseo

- osteite fibroso-cistica
- osteomalacia
- osteoporosi
- osteopenia
- fratture ossee patologiche
- dolori ossei

PTHrP

C'è un'altra situazione in cui avete non tanto un aumento del PTH prodotto dalle paratiroidi ma di un peptide correlabile in parte dal punto di vista strutturale prodotto in altra sede, in contesti neoplastici maligni.

Il PTHrP viene prodotto da neoplasie maligne accompagnate da ipercalcemia. È più lungo del PTH. Ha analogia col PTH. Si lega al recettore del PTH. Ha un'azione analoga a quella del PTH.

Ipercalcemie neoplastiche

Calcio alto a prescindere da un aumento del PTH. Anzi, spesso il PTH è basso. Non necessariamente perché aumenta il PTHrP, ma anche per. (*riporto elenco da slide, NdR*)

Neoplasie linfatiche

- mieloma (citochine stimolano riassorbimento osseo)
- linfoma di Burkitt (citochine)
- linfoma di Hodgkin (produzione di vit. D)
- leucemie (citochine)

Neoplasie solide con metastasi ossee

- carcinoma mammella (prostaglandina E stimola riassorbimento osseo, altro?)
- carcinoma polmone (prostaglandina E, altro?)

Neoplasie solide senza metastasi ossee

- Ipernefroma (PTHrP, altro?)
- Carcinomi squamosi pancreas, esofago, utero (PTHrP, altro?)

Quando si trova PTH basso e calcemia elevata è probabilmente cancro.

Altre cause di ipercalcemia non PTH-dipendenti

L'ipercalcemia non è così importante e il PTH non è così basso come nelle neoplasie

- Intossicazione da vitamina D iatrogena (aumentati assorbimento intestinale e riassorbimento osseo)
- Sarcoidosi (produzione vitamina D da granuloma, come nell'Hodgkin)
- Tireotossicosi (aumentato riassorbimento osseo, ma non è un aumento significativo)

(il professore cita solo queste 3, riporto il resto dell'elenco da slide 45, NdR)

- Intossicazione da vitamina A (meccanismo ignoto)
- Insufficienza surrenalica (ridotta escrezione renale)
- Milk-alkali syndrome (ridotta escrezione renale)
- Terapia cronica con tiazidici (ridotta escrezione renale, aumentato assorbimento osseo)
- Immobilizzazione (aumentato riassorbimento osseo)
- Insufficienza renale acuta (cause ignote)

Diagnosi differenziale delle ipercalcemie

Non sempre il laboratorio è in grado di dosare il cAMP urinario

- ↑ PTH ↑ calcemia ↑ cAMP urinario = iperparatiroidismo primitivo
- ↓ PTH ↑ calcemia ↓ cAMP urinario = neoplasia maligna o altre cause di ipercalcemia non PTH-dipendenti
- ↓ PTH ↑ calcemia ↑ cAMP urinario = neoplasia secernente PTHrP (qui dosare il cAMP urinario è utile per fare diagnosi differenziale rispetto al punto sopra)

Domanda: Ma per distinguere fra una neoplasia PTHRP secernente e una causa non PTH dipendente non si potrebbe dosare la calciuria?

Risposta: La calciuria è aumentata a prescindere dal fatto che ci sia (*PTH alto o basso, ndr*). Tu dici: siccome c'è il PTH basso da un lato non dovrebbe esprimere quest'azione di aumento del riassorbimento renale di calcio, allora lì trovo la calciuria aumentata; nell'altro caso dove c'è il PTHRP che stimola a livello renale il riassorbimento e non la trovo non aumentata. Però se tu hai una ipercalcemia neoplastica a prescindere dal fatto che il PTH sia soppresso hai un carico di calcio tale sul tubulo renale per cui una parte sfugge e si ha calciuria aumentata.

Domanda: Ma per fare diagnosi differenziale delle ipercalcemie neoplastiche fra uno stato PTH-dipendente e uno non PTH-dipendente potrei utilizzare anche la fosfatemia?

Risposta: Non viene mai fatta la fosfatemia, non è un parametro affidabile. Tenete conto che le forme in cui dovete stare a pensare se c'è il PTHRP sono veramente ma veramente rare. La maggior parte delle volte voi non arrivate a quel punto lì, per cui alla fine fate imaging del rachide, lo trovate pieno di metastasi osteolitiche e il problema è lì.

Domanda: In ambulatorio ho visto un paziente con iperparatiroidismo primario a cui davano la vitamina D. Ma il senso è quello di creare un feedback con il PTH o...?

Risposta: Bella domanda! Uno dice: ma come? Questo ha già un'ipercalcemia perché ha un iperparatiroidismo, se gli do anche la vitamina D la calcemia aumenta ulteriormente. E infatti è vero che la calcemia aumenta ulteriormente. Lì però si cerca di proteggere un po' l'osso dandogli della vitamina D. Bisogna stare attenti a dosare frequentemente la calcemia perché non vada troppo alta. Ma l'idea è: wait and see, ma gli do comunque la vitamina D perché voglio proteggere l'osso con l'azione favorente della vitamina D per far sì che il danno d'organo legato all'eccesso di PTH sia in parte ridotto da questa supplementazione di vitamina D.

Domanda: Ma la vitamina D non attiva gli osteoclasti?

Risposta: Sì, ma attiva anche gli osteoblasti e comunque aumenta il riassorbimento intestinale di calcio. Dovete sempre fare un ragionamento sul bilancio netto e non sul singolo effetto biologico. Per esempio una delle terapie che vengono proposte per l'osteoporosi è il PTH ad alte dosi in modo da aumentare il PTH in modo costante, così si riesce a stimolare l'osteosintesi.

IPOCALCEMIA

Perché può esserci ipocalcemia?

1. Ipoparatiroidismo (↓ PTH)
2. Resistenza al PTH (PTH c'è ma funziona meno bene)
3. Carezza o deficit funzionale di vitamina D
4. Alterazione dei depositi e dei complessi di calcio

1) Ipoparatiroidismo

- Idiopatico (autoimmune, genetico, sporadico)
- Iatrogeno (il più frequente; post-chirurgico dopo tiroidectomia per rimozione accidentale delle paratiroidi con ischemia delle paratiroidi, dopo paratiroidectomia per iperparatiroidismo, con rischio di crisi tetanica senza terapia con vitamina D, post-irradiazione)
- Funzionale (ipomagnesemia e quindi funziona meno bene di fatto tutto il sistema)

2) Resistenza al PTH (molto rare)

- Pseudoipoparatiroidismo tipo 1A, 1B, 1C (problema alle G-proteins, quindi avrete ridotta risposta al PTH)
- Pseudoipoparatiroidismo tipo 2 (da difetto distale al sistema G-proteins/cAMP; associato a normale risposta dell'cAMP urinario ma anormale risposta del fosforo urinario al PTH esogeno)
- Farmaci (plicamicina, calcitonina, bifosfonati)

3) Carezza o deficit funzionale di vitamina D

- Insufficiente apporto con la dieta (più frequente)
- Sindromi da malassorbimento intestinale (più frequente)
- Insufficienza renale cronica (carezza idrossilazione, iperparatiroidismo secondario)
- Malattie epatobiliari (specie colestatiche)
- Sindrome nefrosica
- Ridotta conversione (rachitismo tipo I)
- Resistenza recettoriale (rachitismo tipo II)
- Farmaci

4) Alterazione dei depositi e dei complessi di calcio

- Alcalosi respiratoria (riduzione del calcio ionizzato, non tanto di quello totale)
- Sepsis (specie Gram-negativi)
- Ustioni estese
- Eccessiva mineralizzazione (metastasi osteocondensanti che possono ridurre le concentrazioni di calcio plasmatiche; hungry bone syndrome dopo intervento sulle

paratiroidi, le paratiroidi rimaste sono atrofiche, l'osso depauperato di calcio è particolarmente avido di calcio così da richiamare calcio plasmatico nel momento in cui il PTH si riduce)

(Il professore cita solo queste 4, riporto il resto dell'elenco da slide 51, NdR)

- Iperfosfatemia (rabbdomiolisi, lisi tumorale, eccesso di fosfati)
- Pancreatite acuta
- Citrati (trasfusioni massive)

Diagnosi di ipoparatiroidismo primario

- Calcemia bassa
- Funzione renale normale
- Assenza di malassorbimento intestinale
- *(sulla slide è indicata anche iperfosforemia, NdR)*

Misurando il PTH sarà basso.

Manifestazioni cliniche

Molti più disturbi rispetto all'ipercalcemia.

Neuromuscolari

- Sono ipereccitabili, perché ovviamente aumenta l'eccitabilità neuromuscolare con la calcemia bassa
- parestesie
- crampi (di notte, spesso, non una volta ogni tanto)
- tetania
- spasmo carpo-pedale
- stridore laringeo (fenomeni spastici a livello delle corde vocali)
- convulsioni
- segno di Chvostek *(dal Rasario: percuotendo leggermente col martello o col dito sul tronco del facciale al davanti del dotto uditivo esterno lungo la linea che unisce questo all'angolo labiale, si ha la brusca contrazione dei muscoli mimici; il professore dice contrazione del muscolo orbicolare della bocca "a muso di tinca", NdR)*
- segno di Trousseau (comprimendo il braccio con lo sfigmomanometro ad una pressione di ~20 mmHg superiore alla pressione sistolica per un paio di minuti, osservate che pur dicendo al paziente di tenere le dita aperte tende a chiuderle in modo caratteristico; *dal Rasario: comprimendo il terzo medio del braccio compare la "mano da ostetrico", NdR)*

Cardiaci

- Alterazioni della funzione elettrica del cuore
- QT lungo nell'ECG (che espone queste persone ad avere aritmie e alla SCD)
- Aritmie, anche fatale

- Ipotensione
- Scompenso

Altri (*il professore glissa, riporto da slide, NdR*)

- Cataratta
- Calcificazioni extrascheletriche (nuclei della base, legamenti)
- Alterazioni della coagulazione Psoriasi
- Xerodermia
- Alopecia

Diagnosi differenziale delle ipocalcemie

- Ipoparatiroidismo post-chirurgico (più frequente)
- Ipoparatiroidismo idiopatico (spesso autoimmune, associato a manifestazioni autoimmuni endocrine e non)
 - Ipotiroidismo
 - Iposurrenalismo
 - Ipogonadismo primario
 - Vitiligo
 - Alopecia
 - Moniliasi, questo non ha a che fare con l'autoimmunità (*sinonimo di candidosi, in realtà dipende dal deficit immunitario correlato all'autoimmunità, NdR*)
- Pseudoipoparatiroidismo (associato ad alterazioni scheletriche o della morfologia corporea)
 - Calcificazioni sottocutanee
 - Brachidattilia (quando fate chiudere la mano, la nocca manca a livello del IV, del V o di tutti e due e invece avete una fossetta perché il corrispondente osso metacarpale è corto)
 - Ipostaturismo
 - Obesità
 - Faccia rotonda

Osteodistrofia ereditaria di Albright

È uno pseudoipoparatiroidismo (*da deficit di proteina G3, NdR*).

Quadro clinico:

- bassa statura
- obesità
- faccia rotonda
- collo corto
- deficit intellettivo
- calcificazioni sottocutanee
- anomalie ossee (metacarpi e/o metatarsi corti: brachidattilia)
- ipogonadismo
- ipotiroidismo

Pseudo-pseudoipoparatiroidismo

- Quadro clinico di osteodistrofia di Albright
- Pseudoipoparatiroidismo in un parente di I grado
- Normale risposta del cAMP urinario al PTH
- PTH normale/aumentato

Per cui di fatto questi pazienti non hanno le caratteristiche biochimiche ma hanno alcune caratteristiche morfologiche dello pseudoipoparatiroidismo, ecco perchè si dice pseudo-pseudo.

Caratteristiche biochimiche dei vari tipi di ipoparatiroidismo

- Deficit secrezione PTH: ↓ PTH ↓ cAMP urinario; se somministrate PTH esogeno: ↑ U-cAMP ↑ fosfaturia
- PTH inattivo (per alterazione della struttura molecolare ad esempio): ↑ PTH ↓ U-cAMP; se somministrate PTH esogeno: risposte normali
- Resistenza al PTH (difetto prossimale): ↑ PTH ↓ U-cAMP; se somministrate PTH esogeno: doppio difetto di ↓ U-cAMP e ↓ fosfaturia
- Resistenza al PTH (difetto distale): ↑ PTH ↑ U-cAMP (il secondo messaggero si genera); se somministrate PTH esogeno: ↑ U-cAMP ma non risponde la fosfaturia

SINDROMI POLIENDOCRINE AUTOIMMUNI

Sono delle condizioni cliniche in cui ci può essere autoimmunità contro più ghiandole endocrine (paratiroidi, tiroide, surrene, gonadi).

- **Tipo 1**
 - È autosomica recessiva
 - inizia nell'infanzia
 - maschi e femmine
 - mutazione nel gene AIRE
 - anticorpi anti-interferone

Manifestazioni cliniche

- iposurrenalismo
- ipoparatiroidismo (tendenza all'ipocalcemia)
- Candidosi muco-cutanea
- Ipopogonadismo primario, ipotiroidismo, diabete mellito tipo 1

- Manifestazioni non endocrine: malassorbimento (diarrea), epatite cronica attiva, alopecia, vitiligine, anemia perniziosa, miopatie; la gran parte di questi ad eziologia autoimmune
- **Tipo 2**
 - poligenica
 - inizia in genere fra i 20 e i 60 anni (o viene diagnosticata dopo)
 - soprattutto femmine
 - associata ad alplotipi HLA DR-3 e DR-4

Manifestazioni cliniche

- NON c'è ipoparatiroidismo (distinzione principale)
- Diabete mellito tipo 1
- Ipotiroidismo autoimmune
- Iposurrenalismo, ipofisite
- Celiachia, alopecia, vitiligine, anemia perniziosa, miastenia, polineuropatia

Di fatto il tipo 1 e il tipo 2 si distinguono perché nel tipo 1 c'è l'ipoparatiroidismo che non c'è nel tipo 2.

~ FINE DELLE LEZIONI ~

Domanda: Nel diabete insipido nefrogenico vengono usati nella terapia i diuretici tiazidici per indurre diuresi osmotica che riduce l'osmolarità plasmatica o...

Risposta: I tiazidici sono nel diabete insipido nefrogenico la terapia empirica nella misura in cui si è visto che riduce un po' la perdita di liquidi e forse aumenta un po' la risposta all'ADH più che determinare l'azione classica del tiazidico che aumenterebbe ulteriormente la perdita di urine. (*Il prof commenta che nessuno mai all'esame chiederà la terapia del diabete insipido, NdR*)

Domanda: Sempre nel diabete insipido, non ho capito perché se c'è una lesione del tratto che va dal sovraottico all'ipofisi c'è un andamento trifasico?

Risposta: Allora, questo è uno che ha avuto un trauma di solito. Prima hai la sezione, poi c'è assestamento e viene rilasciato tutto quell'ormone che era stato preformato e quindi hai un certo recupero. Dopo di che la cosa è andata, non arriva più niente e a quel punto c'è la fase definitiva. La prima è una fase di shock, non è questione di mancanza di ormone. Poi c'è un recupero e quello che era stato prodotto prima va in circolo e avete l'azione. Dopo di che è finita la produzione, è finito il passaggio perché avete avuto la sezione, e c'è la fase definitiva.

Domanda: Sempre nel diabete insipido, avevamo detto che se vi è una contemporanea carenza di ADH e di cortisolo vi è un mascheramento della poliuria. Io ho trovato scritto che avviene anche nel caso ci sia un deficit di tiroxina.

Risposta: Lasciamo perdere. All'esame vi chiediamo che cos'è il diabete insipido centrale, che cos'è il diabete insipido nefrogenico. Nessuno vi verrà mai a chiedere cose che nemmeno noi riusciamo a capire più di tanto.

MedicinaVerona.it/lezioni - 14/08/2014, 18:44